

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 899**

51 Int. Cl.:

C07H 19/14 (2006.01)

C07H 19/167 (2006.01)

C07H 19/24 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.02.2016 PCT/IB2016/050803**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2016 WO16135582**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2016 E 16707209 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3262057**

54 Título: **Derivados de nucleósidos sustituidos útiles como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

24.02.2015 US 201562119932 P

03.09.2015 US 201562213801 P

15.01.2016 US 201662279209 P

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

12.11.2020

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)

235 East 42nd Street

New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

TATLOCK, JOHN HOWARD;

MCALPINE, INDRAWAN JAMES;

TRAN-DUBE, MICHELLE BICH;

RUI, EUGENE YUANJIN;

WYTHES, MARTIN JAMES;

KUMPF, ROBERT ARNOLD y

MCTIGUE, MICHELE ANN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 792 899 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

Derivados de nucleósidos sustituidos útiles como agentes anticancerosos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de nucleósidos útiles en el tratamiento del crecimiento celular anormal, tal como cáncer, en mamíferos. La presente invención también se refiere a dichos compuestos para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en mamíferos, especialmente seres humanos y a composiciones farmacéuticas como agentes anticancerosos.

Antecedentes de la invención

10 La modificación postraduccional de restos de arginina mediante metilación es importante para muchos procesos celulares críticos, entre ellos el remodelado de la cromatina, la transcripción de genes, la traducción de proteínas, la transducción de señales, el corte y empalme de ARN y la proliferación celular. La metilación de argininas es catalizada por las enzimas proteína arginina metiltransferasas (PRMT, forma siglada de *protein arginine methyltransferase*). Hay nueve miembros PRMT en total, y se ha informado que ocho tienen actividad enzimática sobre sustratos diana.

15 La familia de enzimas proteína arginina metiltransferasas (PRMT) utiliza S-adenosil metionina (SAM) para transferir grupos metilo a restos de arginina en proteínas diana. Las PRMT de tipo I catalizan la formación de mono-metil arginina y di-metil argininas asimétricas, mientras que las PRMT de tipo II catalizan la mono-metil arginina y las di-metil argininas simétricas. La PRMT5 es una enzima de tipo II, que transfiere dos veces un grupo metilo desde SAM a los dos átomos de nitrógeno ω -guanidino de la arginina, lo que conduce a la metilación disimétrica ω -NG, N'G de sustratos proteicos.

20 La proteína PRMT5 se encuentra tanto en el núcleo como en el citoplasma, y tiene múltiples sustratos proteicos tales como histonas, factores de transcripción y proteínas del empalmosoma. PRMT5 tiene un compañero de unión, Mep50 (forma siglada de *methylosome protein 50*, proteína de metilosoma 50), y funciones en múltiples complejos proteicos. PRMT5 se asocia con complejos de remodelado de la cromatina (SWI/SNF, NuRD) y controla epigenéticamente genes implicados en el desarrollo, la proliferación celular y la diferenciación, entre ellos supresores tumorales, a través de la metilación de histonas (Karkhanis, V. y col., Versatility of PRMT5 Induced Methylation in Growth Control and Development, Trends Biochem Sci 36(12) 633-641 (2011)). La PRMT5 también controla la expresión génica a través de la asociación con complejos proteicos que reclutan PRMT5 para metilar varios factores de transcripción p53 (Jansson, M. y col., Arginine Methylation Regulates the p53 Response, Nat. Cell Biol. 10, 1431-1439 (2008)); E2F1 (Zheng, S. y col., Arginine Methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, Mol Cell 52(1), 37-51 (2013)); HOXA9 (Bandyopadhyay, S. y col., HOXA9 Methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, Mol. Cell. Biol. 32(7):1202-1213 (2012)); y NF κ B (Wei, H. y col., PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NF κ B, PNAS 110(33), 13516-13521 (2013)). En el citoplasma, PRMT5 tiene un conjunto diverso de sustratos implicados en otras funciones celulares, entre ellas el corte y empalme de ARN (proteínas Sm), el ensamblaje del Golgi (gm130), las biogénesis de ribosomas (RPS10), el silenciamiento génico mediado por ARNpi (proteínas Piwi) y la señalización de EGFR (Karkhanis, 2011).

Las publicaciones científicas adicionales relacionadas con PRMT5 incluyen: Aggarwal, P. y col., (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates CUL4B Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of the PRMT5 Methyltransferase, Cancer Cell 18: 329-340; Bao, X. y col., Overexpression of PRMT5 Promotes Tumor Cell Growth and is Associated with Poor Disease Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer, J Histochem Cytochem 61: 206-217 (2013); Cho E. y col., Arginine Methylation Controls Growth Regulation by E2F1, EMBO J. 31(7) 1785-1797 (2012); Gu, Z. y col., Protein Arginine Methyltransferase 5 Functions in Opposite Ways in the Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells, PLoS One 7(8) e44033 (2012); Gu, Z. y col., Protein Arginine Methyltransferase 5 is Essential for Growth of Lung Cancer Cells, Biochem J. 446: 235-241 (2012); Kim, J. y col., Identification of Gastric Cancer Related Genes Using a cDNA Microarray Containing Novel Expressed Sequence Tags Expressed in Gastric Cancer Cells, Clin Cancer Res. 11(2) 473-482 (2005); Nicholas, C. y col., PRMT5 is Upregulated in Malignant and Metastatic Melanoma and Regulates Expression of MITF and p27(Kip1), PLoS One 8(9) e74710 (2012); Powers, M. y col., Protein Arginine Methyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Methylation of the Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4, Cancer Res. 71(16) 5579-5587 (2011); Wang, L. y col., Protein Arginine Methyltransferase 5 Suppresses the Transcription of the RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells, Mol. Cell Biol. 28(20), 6262-6277 (2008).

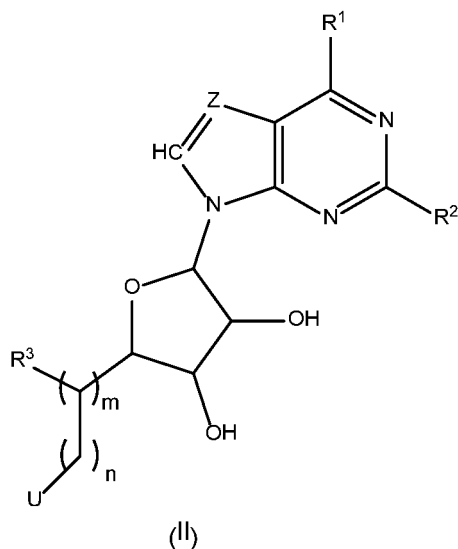
PRMT5 se sobreexpresa en muchos tipos de cáncer y se ha observado en muestras de pacientes y líneas celulares, que incluyen de linfoma de linfocitos B y de leucemia (Wang, 2008), y los siguientes tumores sólidos: gástrico (Kim 2005), esofágico (Aggarwal, 2010), de mama (Powers, 2011), de pulmón (Gu, 2012), de próstata (Gu, 2012), melanoma (Nicholas 2012), de colon (Cho, 2012) y de ovario (Bao, 2013). En muchos de estos cánceres, la sobreexpresión de PRMT5 se correlacionaba con un mal pronóstico. La metilación anómala de argininas de los sustratos de PRMT5 se ha relacionado con otras indicaciones además del cáncer, tales como trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, y hemoglobinopatías.

Sumario de la invención

Dado su papel en la regulación de diversos procesos biológicos, PRMT5 es una diana atractiva para la modulación con inhibidores de molécula pequeña. Hasta la fecha, se han desarrollado pocos inhibidores eficaces de PRMT5 y ningún inhibidor de PRMT5 ha ingresado a la clínica.

5 Cada una de las realizaciones de los compuestos de la presente invención descritas a continuación se puede combinar con cualquier otra realización de los compuestos de la presente invención descrita en el presente documento no inconsistente con la realización con la cual se combina. Asimismo, cada una de las realizaciones siguientes que describen la invención prevén dentro de su ámbito sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. En consecuencia, la frase "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento.

10 La invención proporciona un compuesto de fórmula (II):

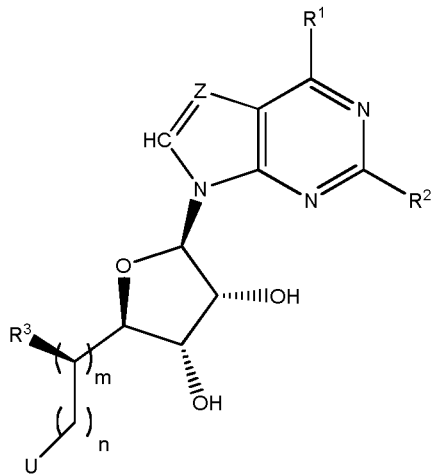


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

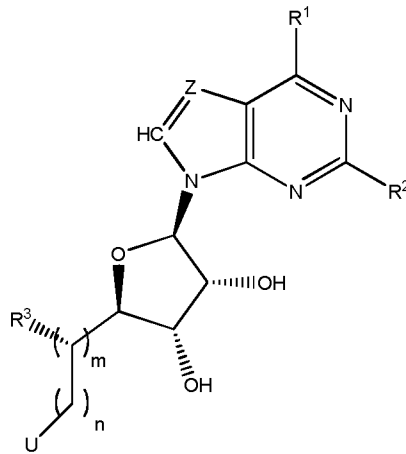
- 15 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), $N(R^4)_2$ o cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que cada R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);
 R^2 es hidrógeno, metilo o NH_2 ;
 R^3 es hidroxilo o NH_2 ;
 U es arilo (C_5-C_{12}) o heteroarilo de 5-12 miembros, en la que U está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)- $N(R^6)_2$, Oalquil (C_2-C_8)- $N(R^6)_2$, haloalquilo (C_1-C_8), halógeno, cicloalquilo (C_3-C_{10}), OR^6 , $N(R^6)_2$ y SO_2R^6 , en el que cada R^6 es
20 independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)- $N(R^7)_2$ en el que cada R^7 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_{10}),
o dos R^6 se juntan para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 Z es CR^{12} , en el que cada R^{12} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) o halógeno;
25 m es 0-1 y
 n es 0-1;

30 con la condición de que el compuesto de fórmula (II) no sea (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(4-clorofenil)-hidroximetil]tetrahidrofuran-3,4-diol, (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(3,4-difluorofenil)-hidroximetil]tetrahidrofuran-3,4-diol o (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(4-fluorofenil)-hidroximetil]tetrahidrofuran-3,4-diol.

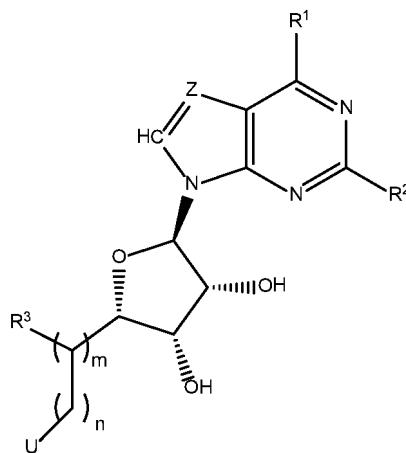
En ciertas realizaciones, la fórmula (II) es:



En ciertas realizaciones, la fórmula (II) es:



En ciertas realizaciones, la fórmula (II) es:



5

En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II en la que R¹ es NH₂, Z es CF, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.

En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II en la que R¹ es NH₂, Z es CH, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.

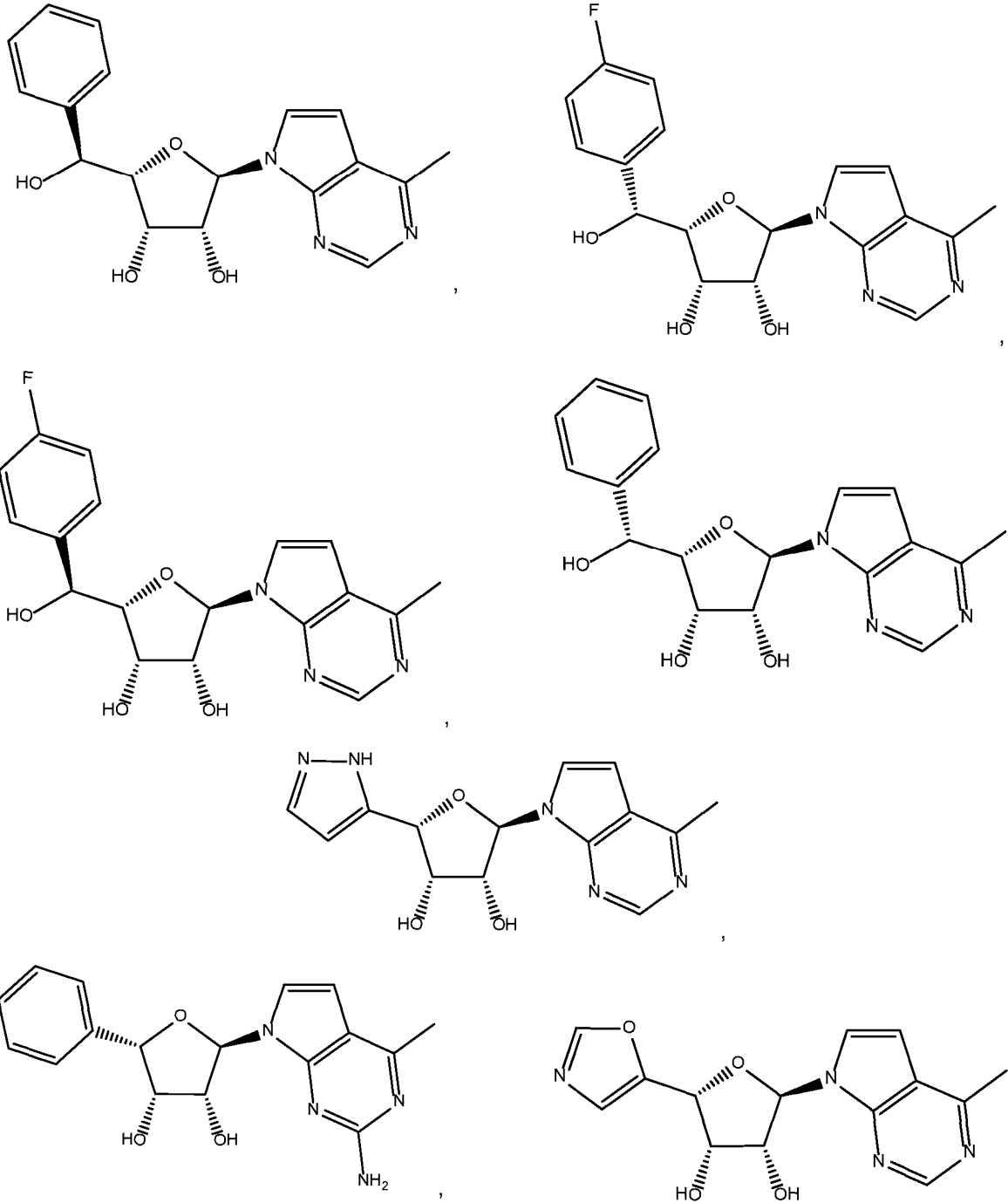
10 En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II en la que R¹ es CH₃, Z es CH, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.

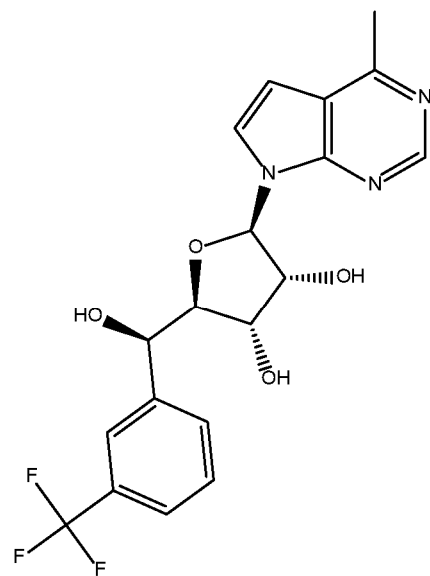
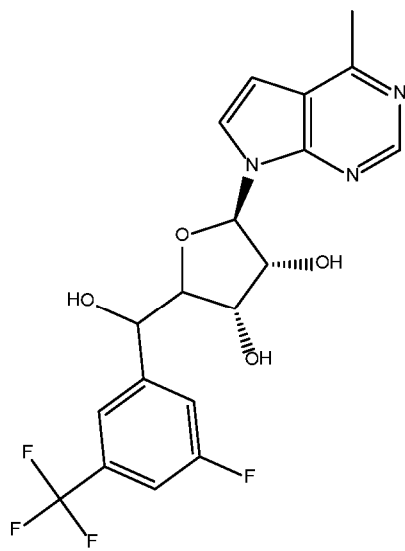
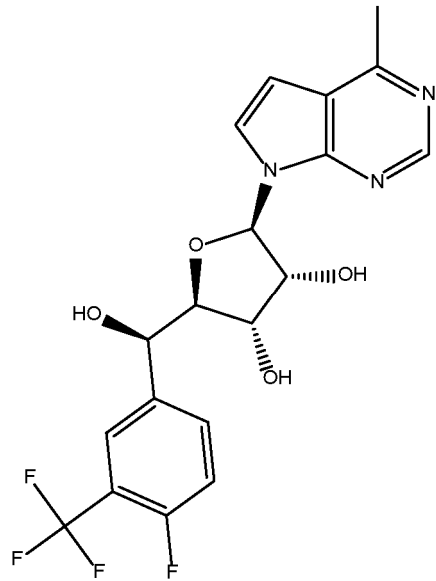
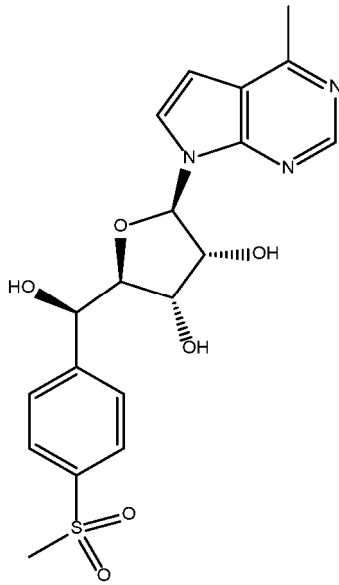
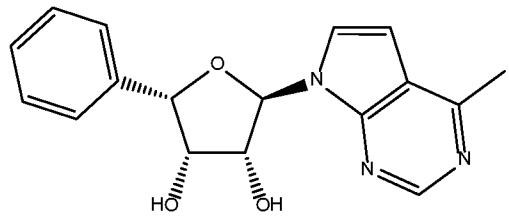
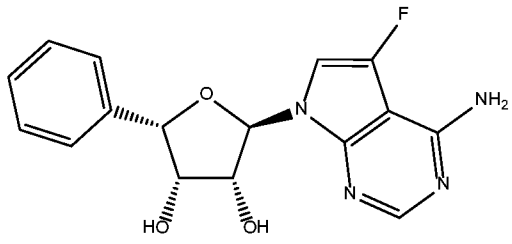
En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II en la que R¹ es CH₃, Z es CF, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.

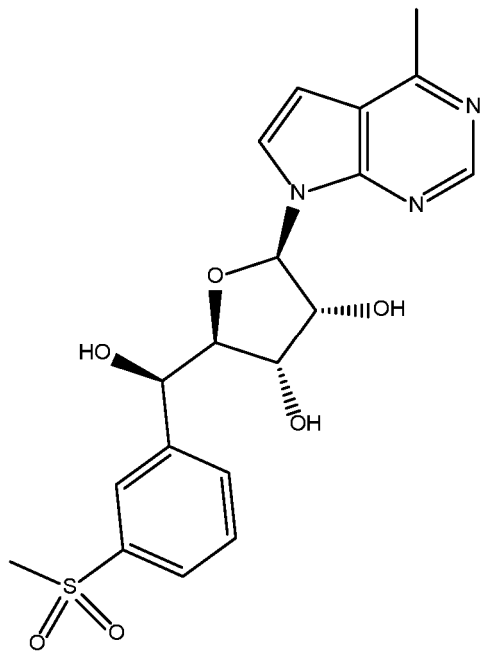
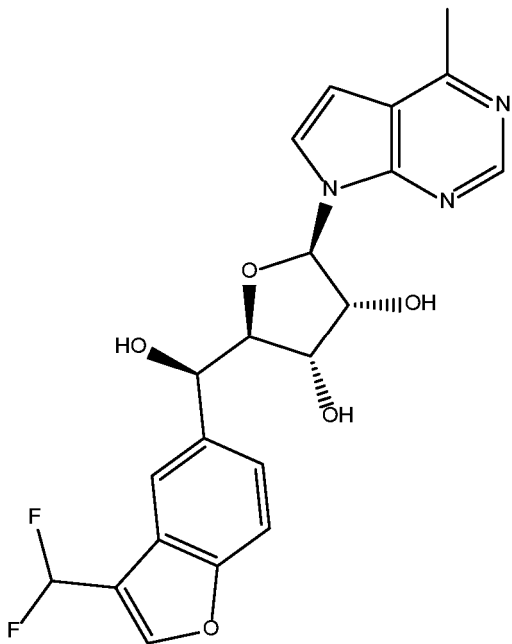
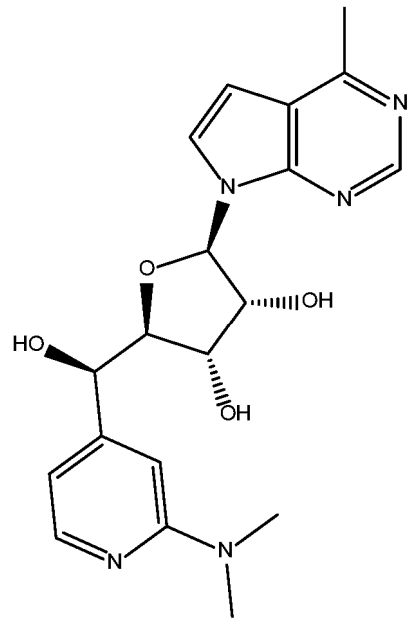
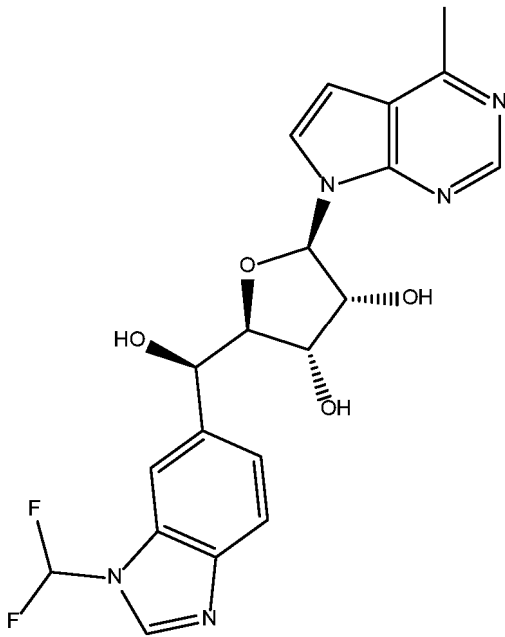
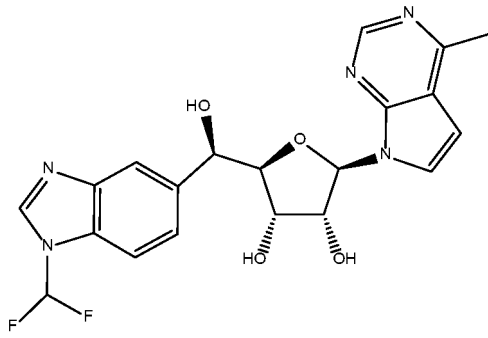
En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II en la que R¹ es CH₃, Z es CH, R² es NH₂, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.

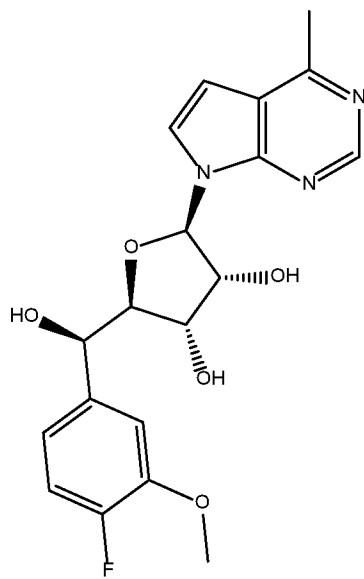
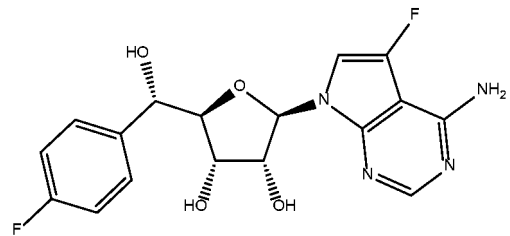
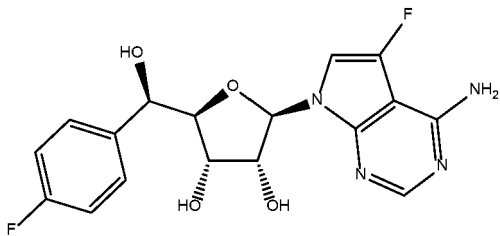
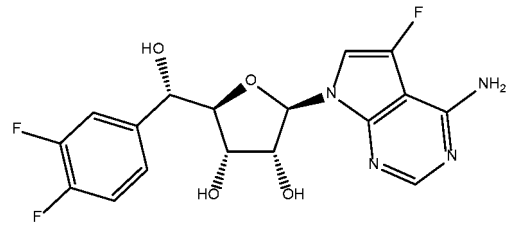
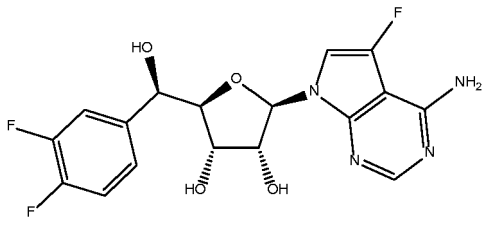
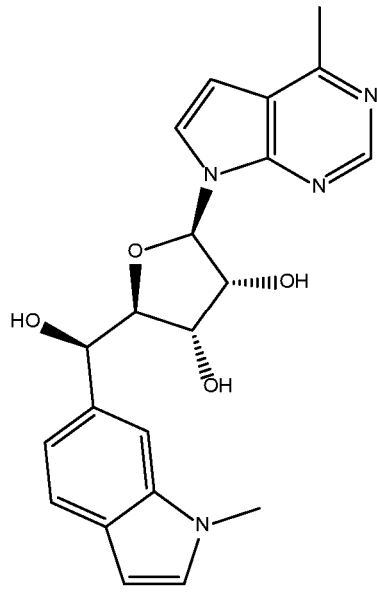
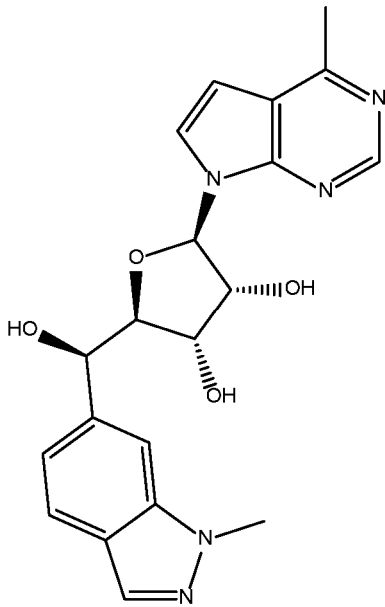
En ciertas realizaciones de la invención se proporciona un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula II en la que R¹ es CH₃, Z es CH, R² es CH₃, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.

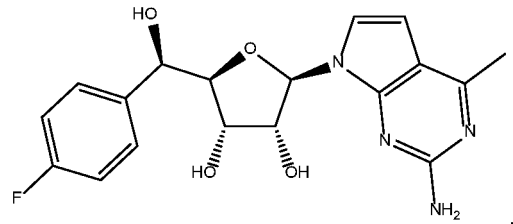
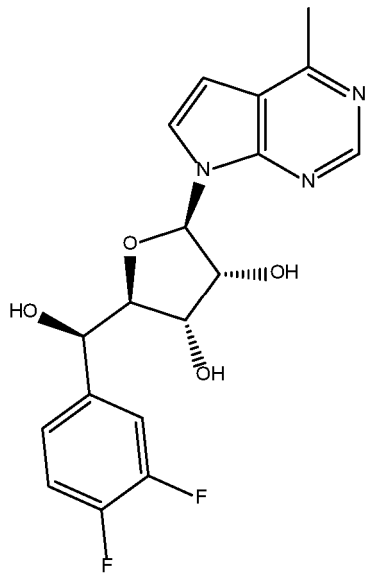
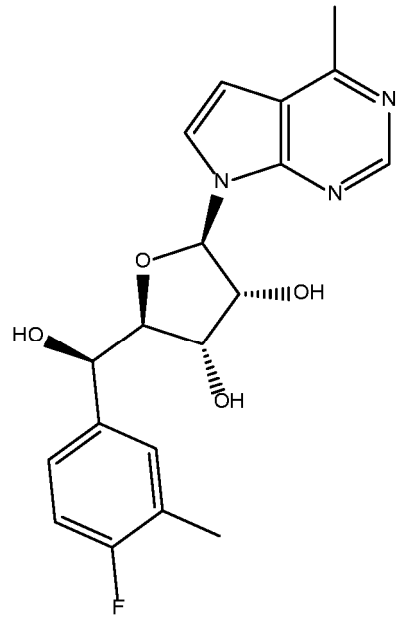
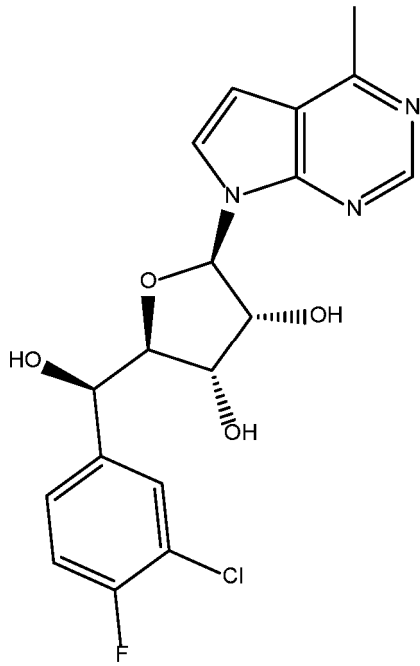
5 Otras realizaciones de la invención incluyen uno o más de los compuestos:

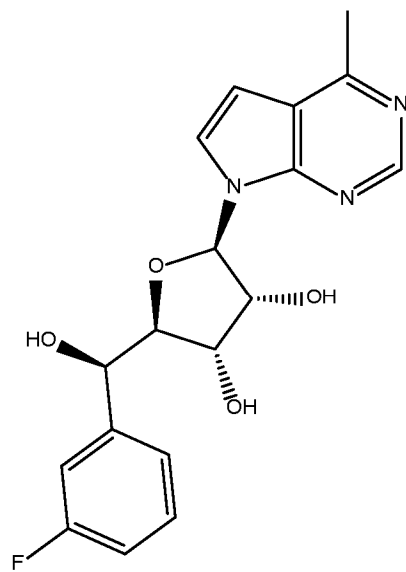
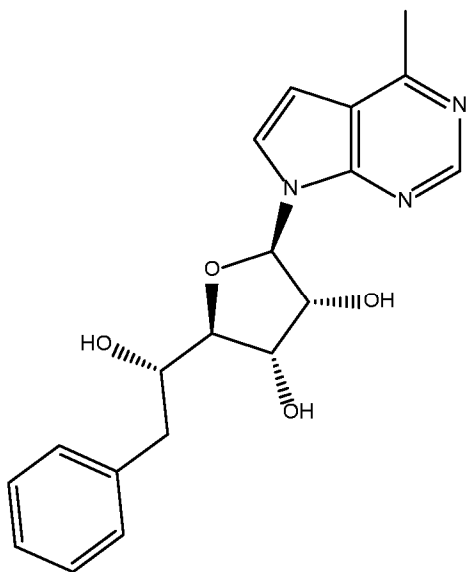
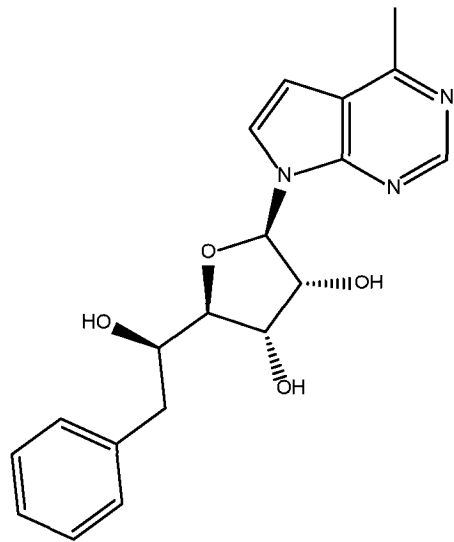
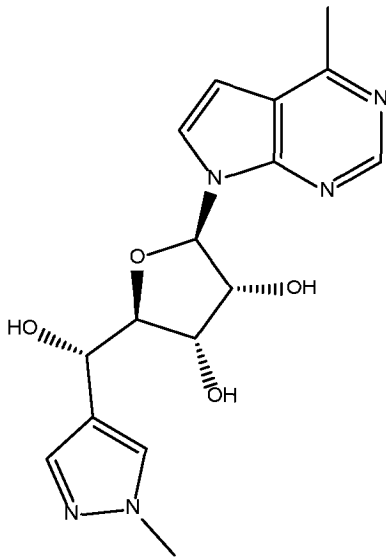
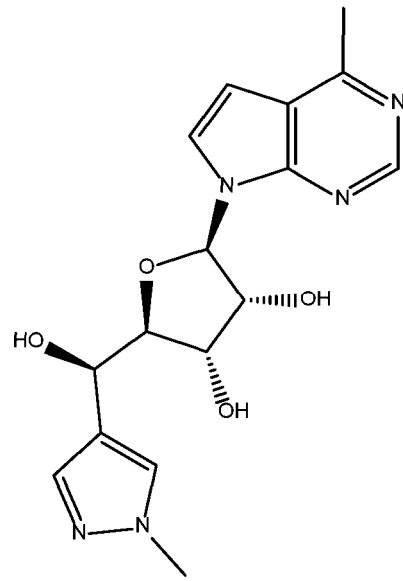
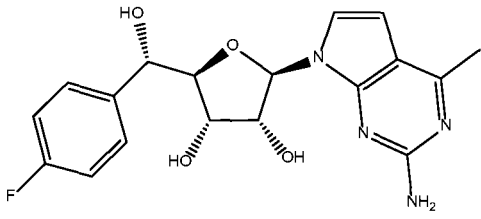


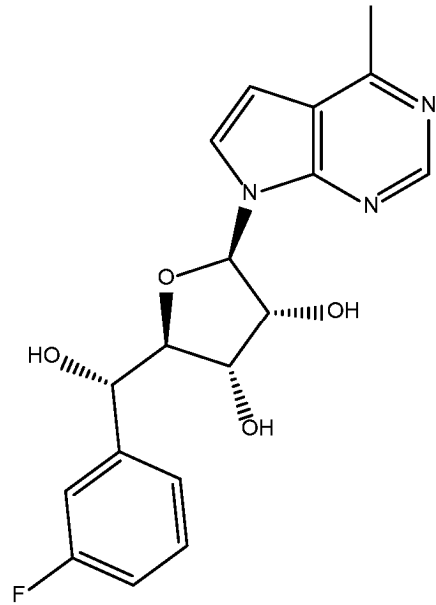
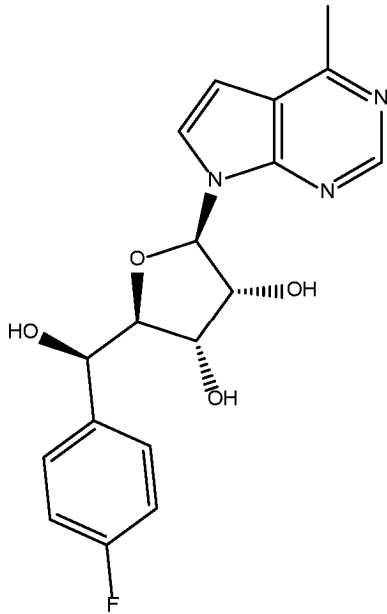
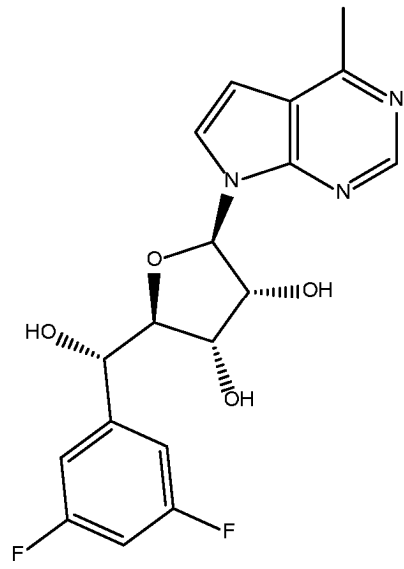
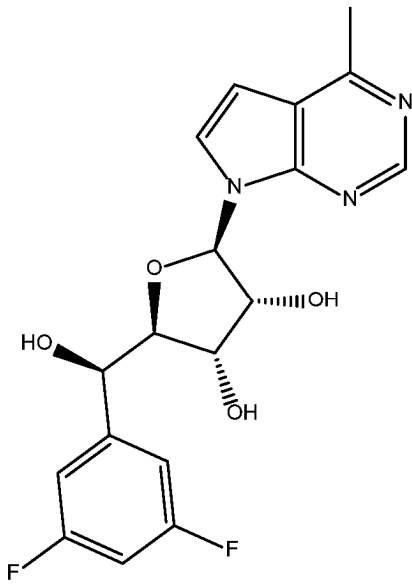


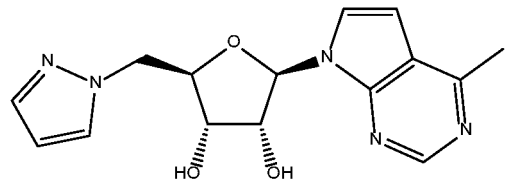
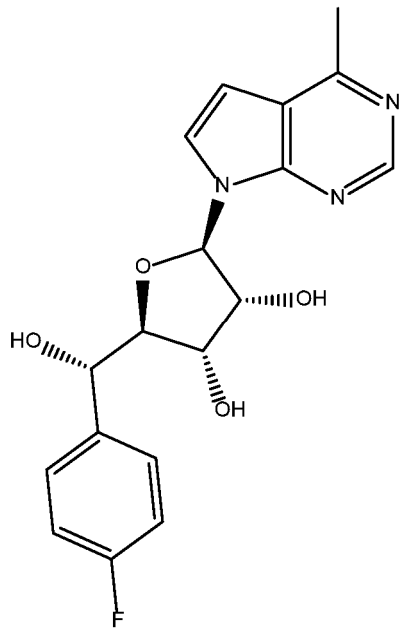
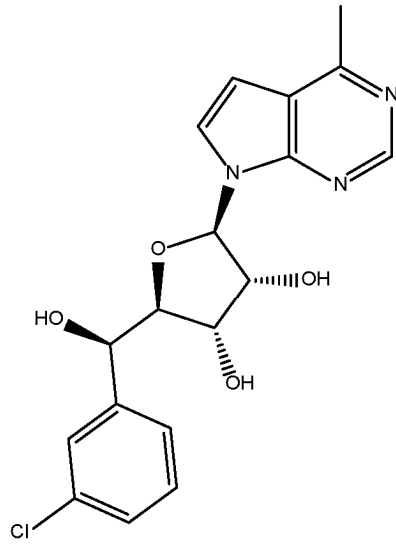
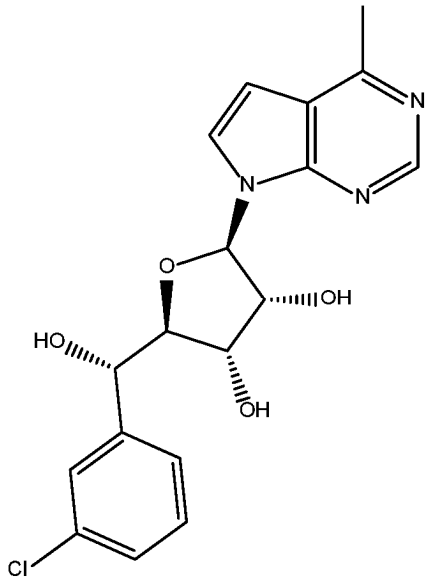


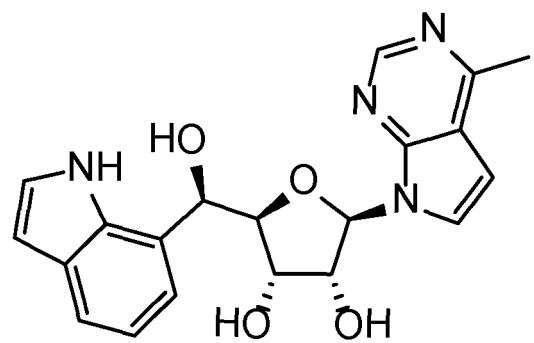
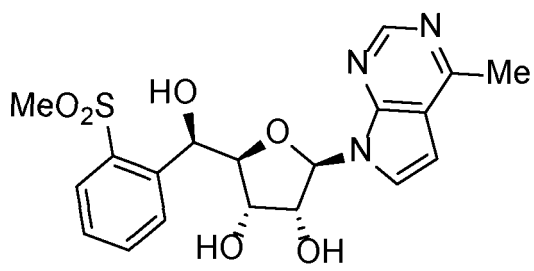
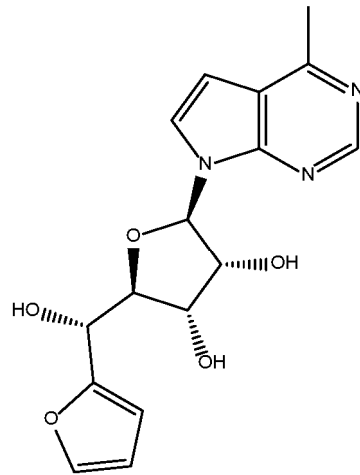
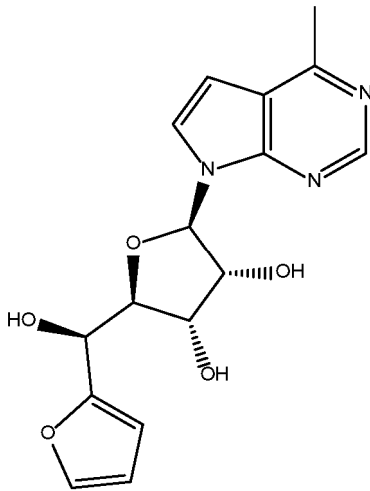
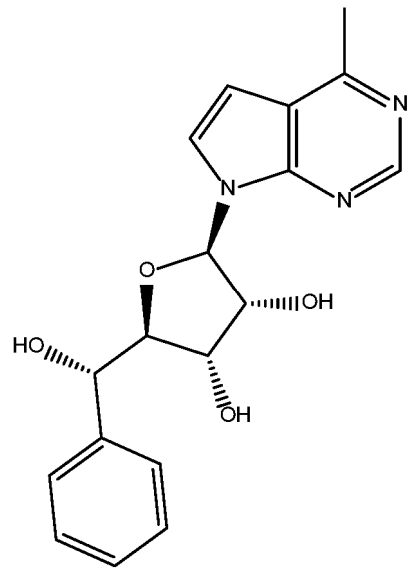
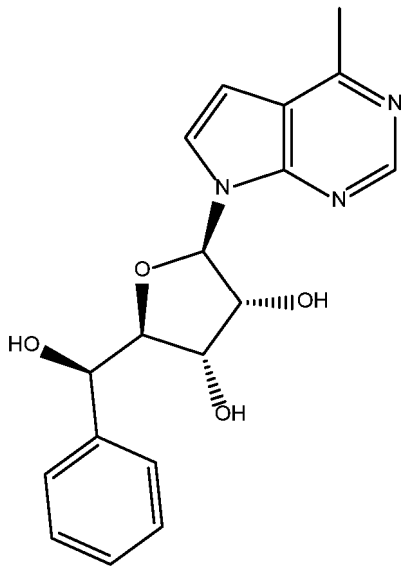


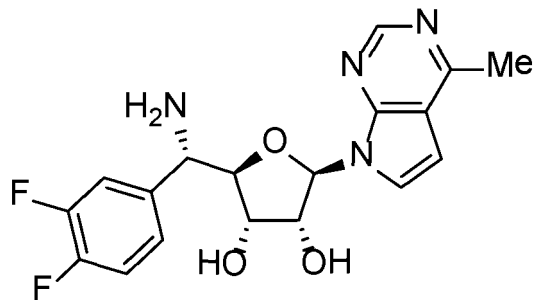
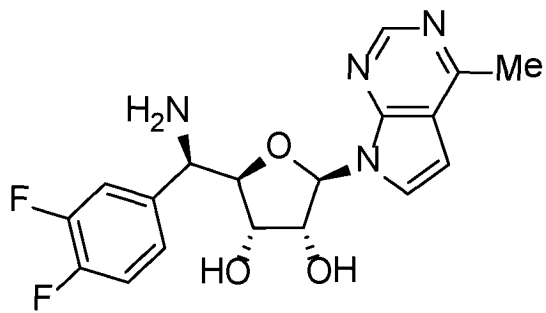
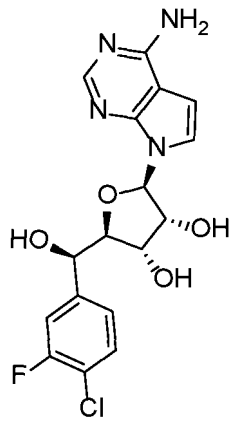
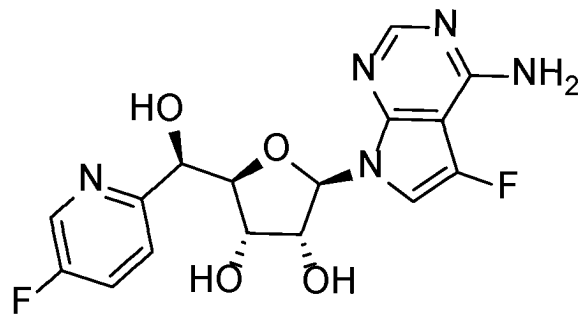


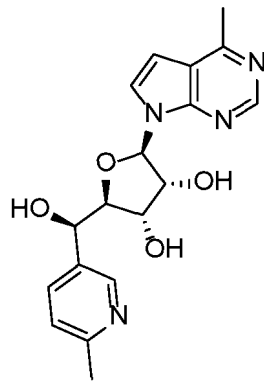
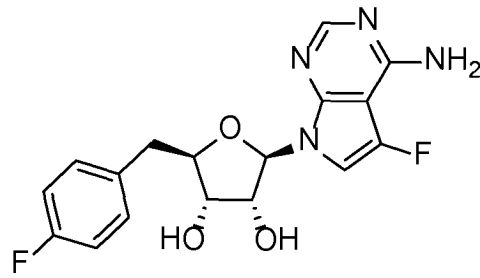
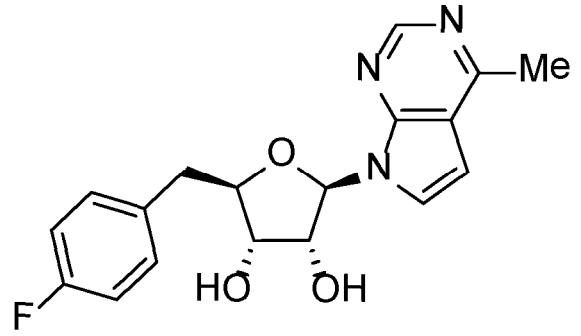
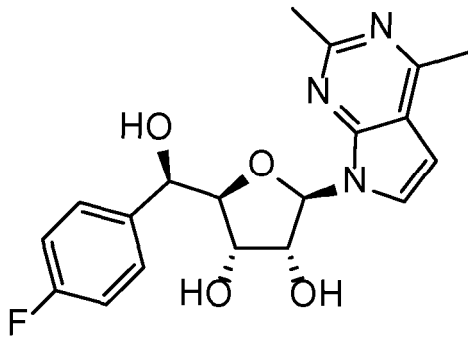
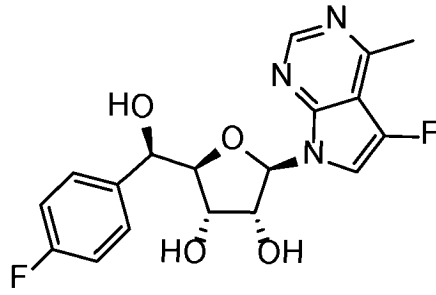


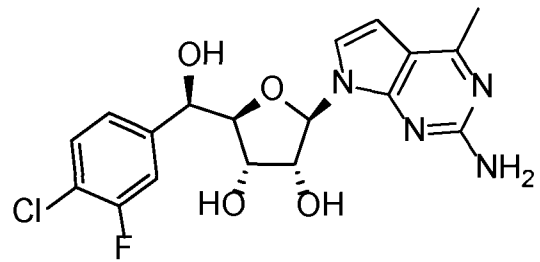
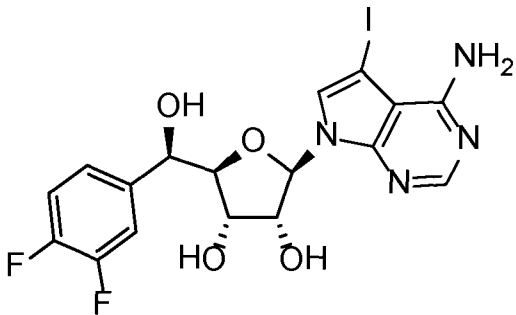
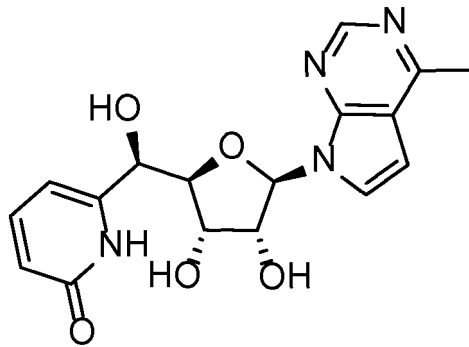
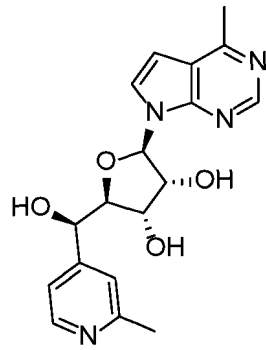




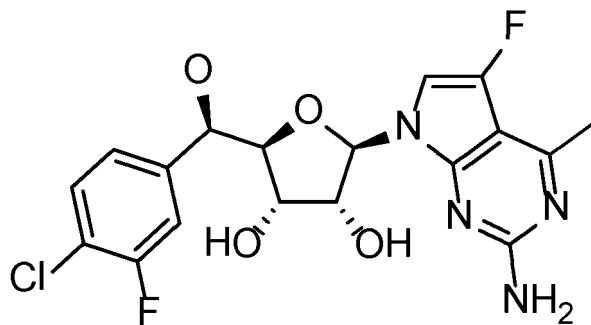








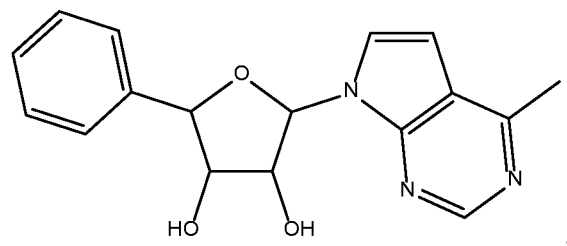
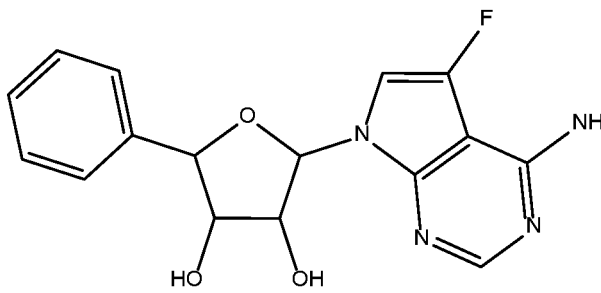
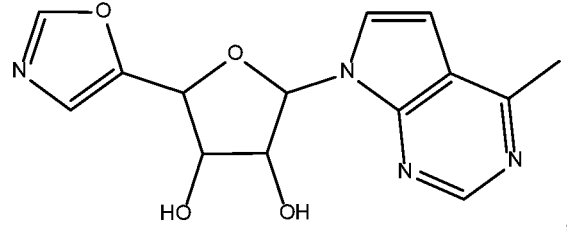
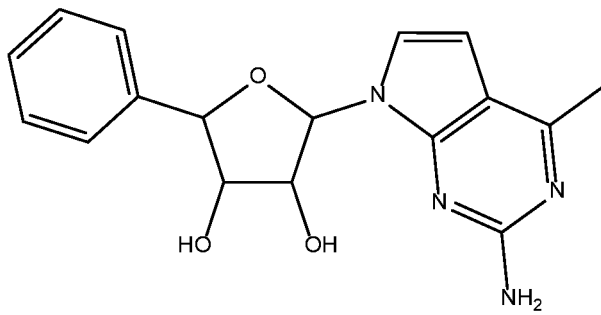
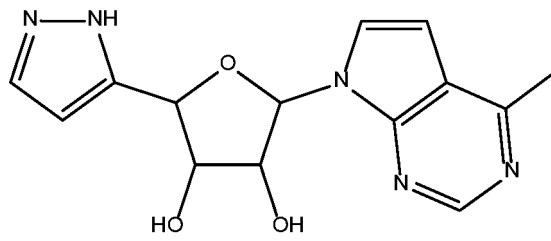
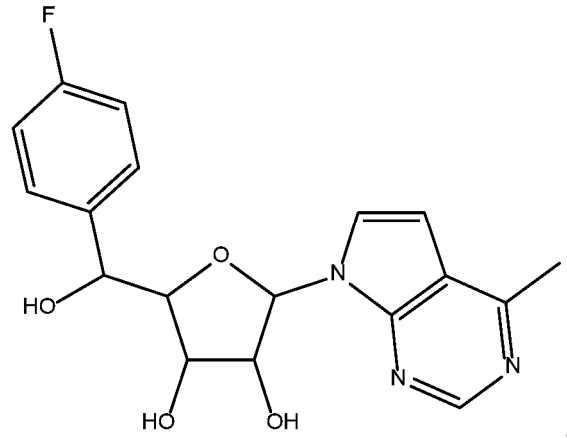
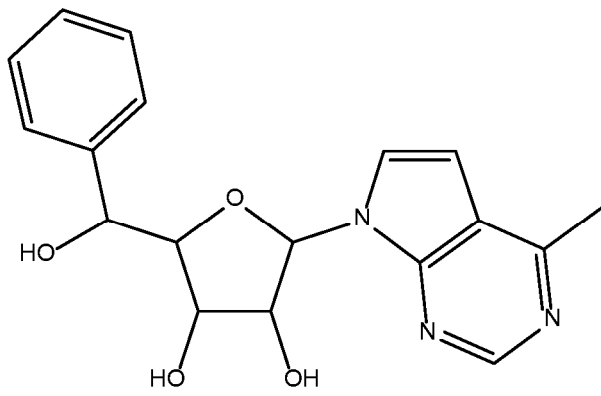
y

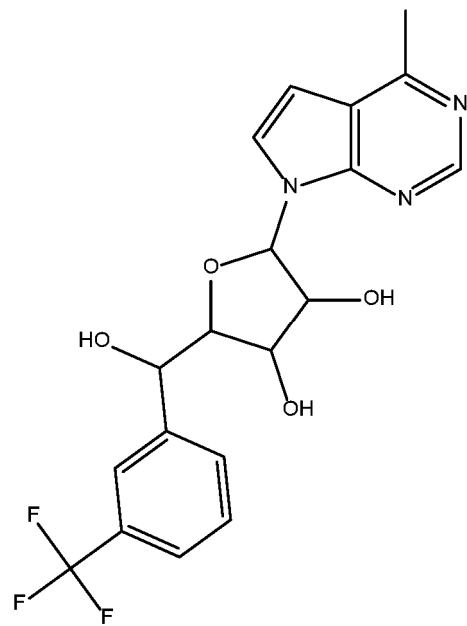
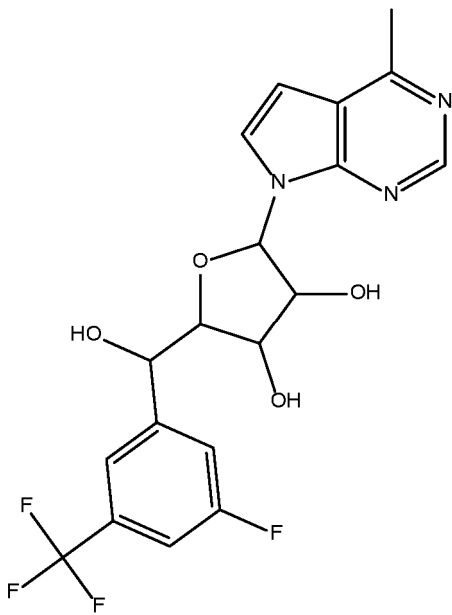
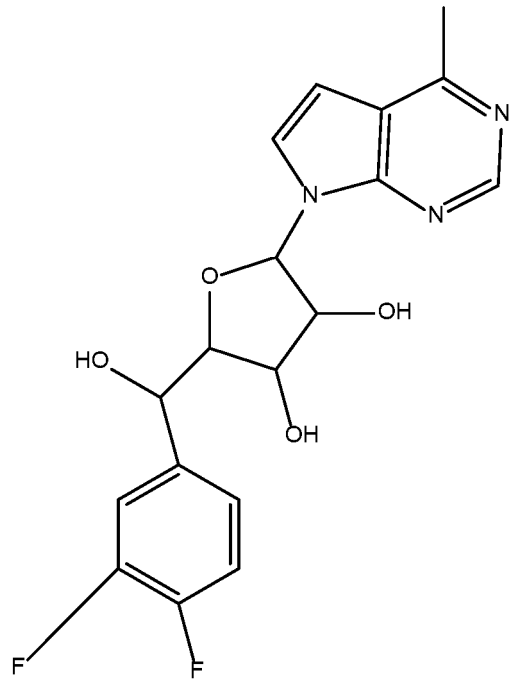
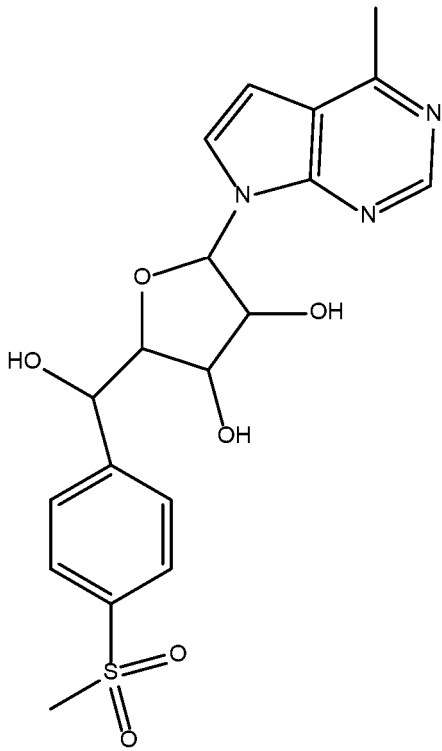


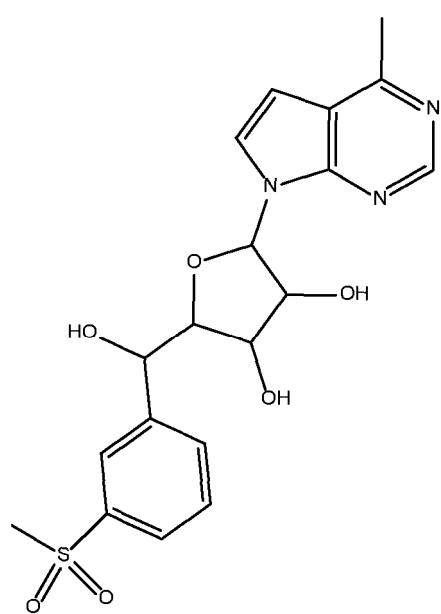
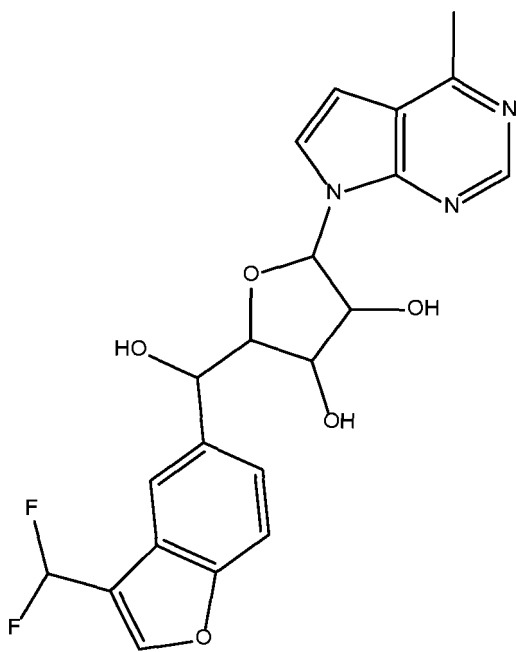
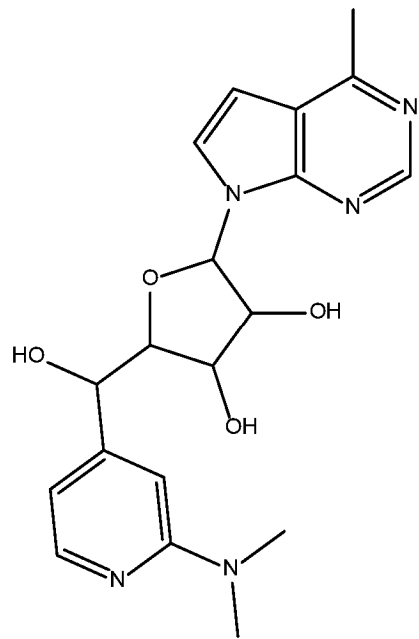
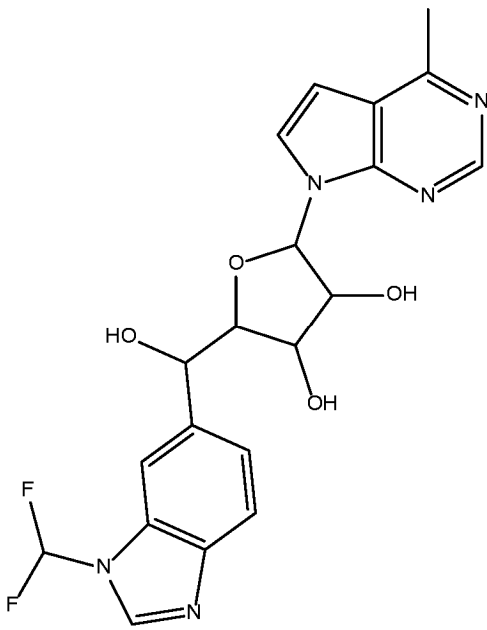
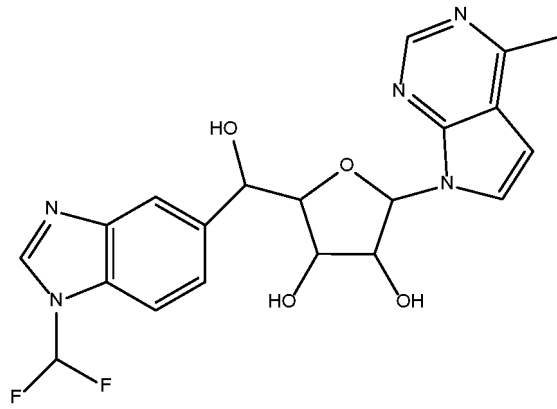
5

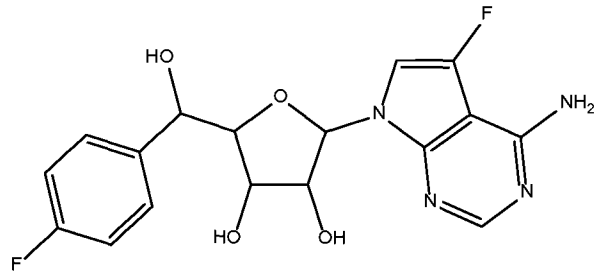
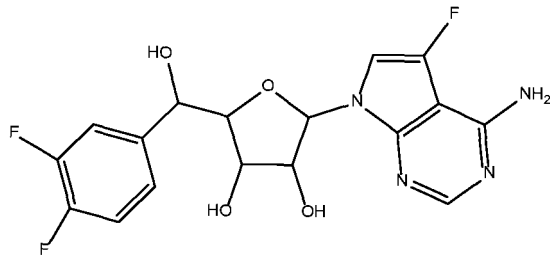
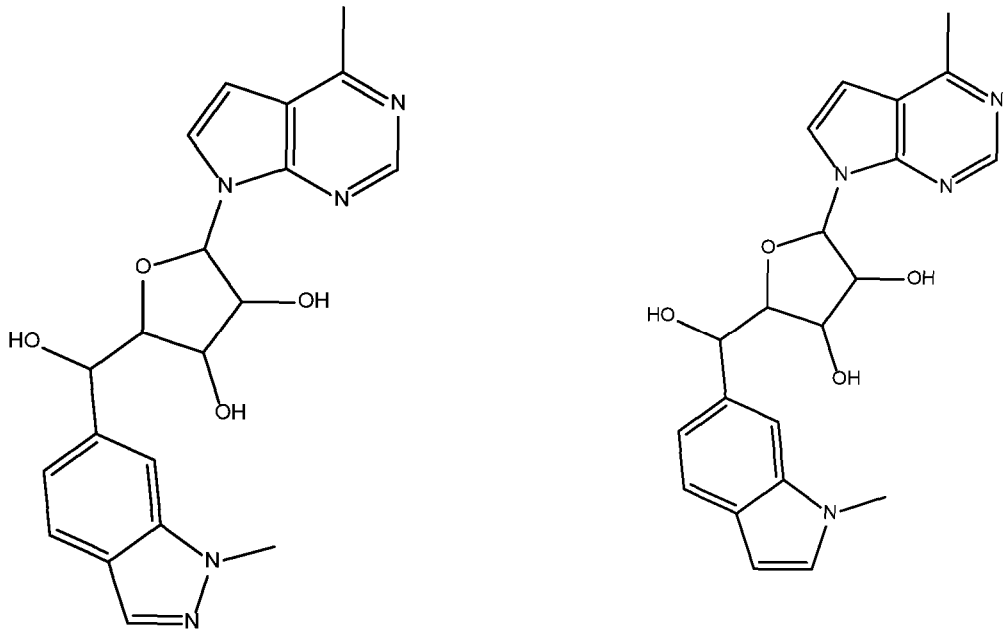
o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

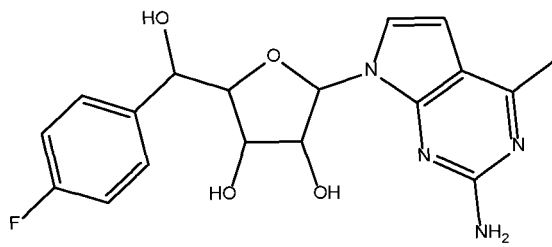
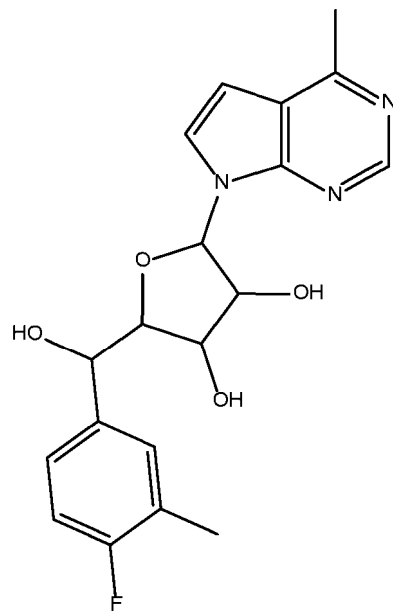
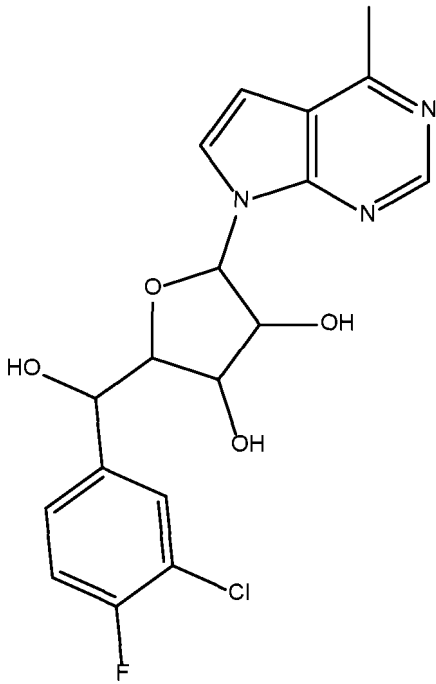
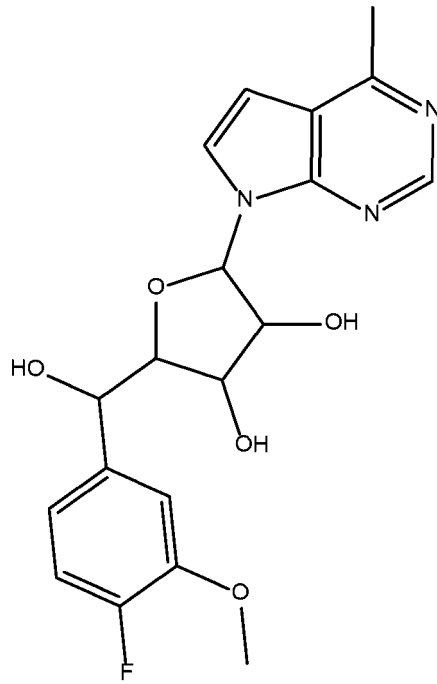
Otras realizaciones de la invención incluyen uno o más de los compuestos:

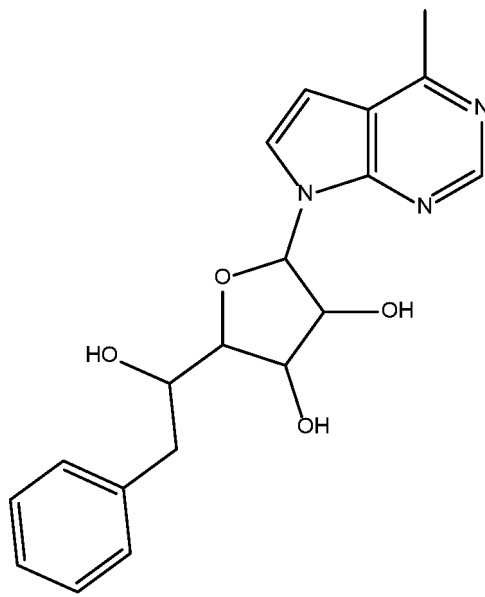
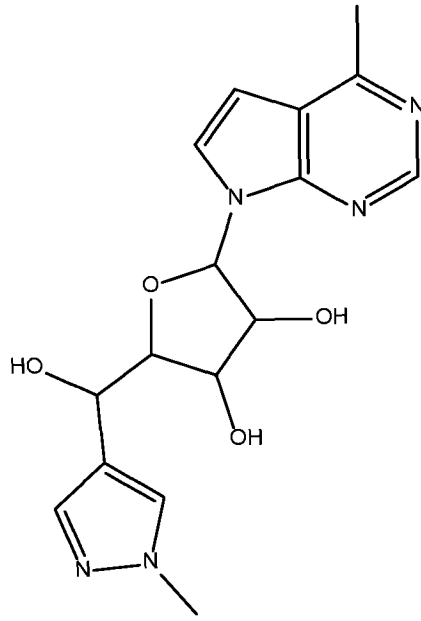


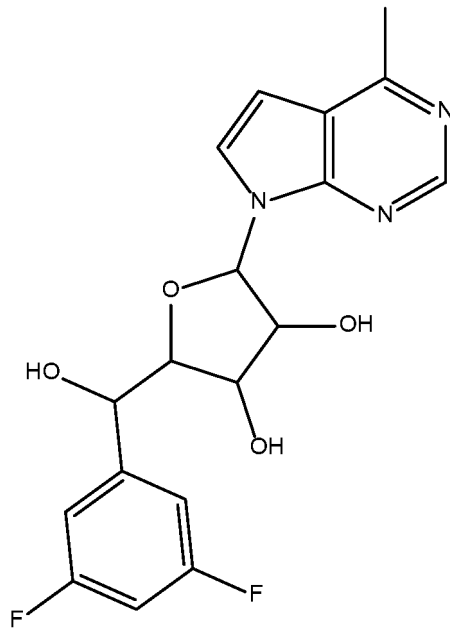
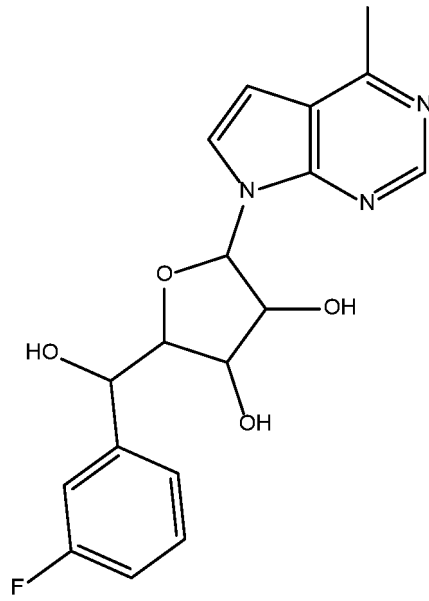


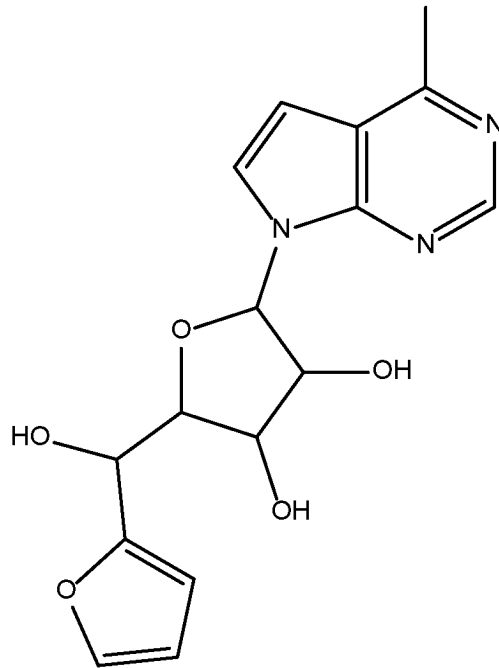
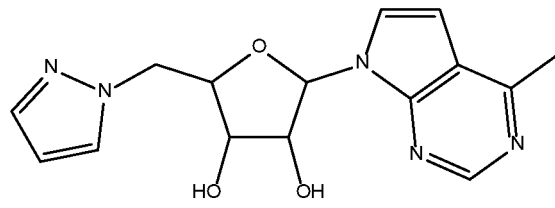
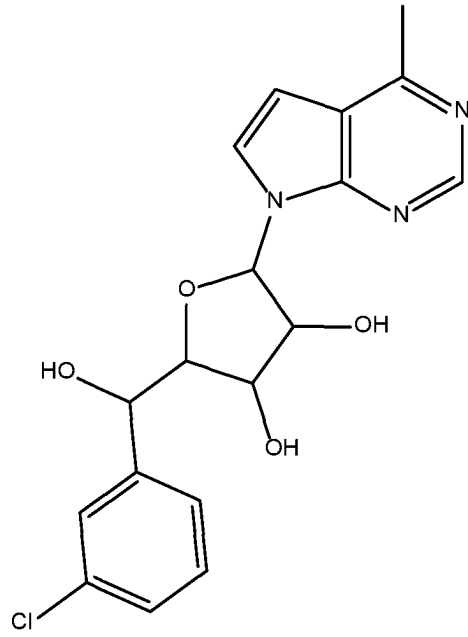


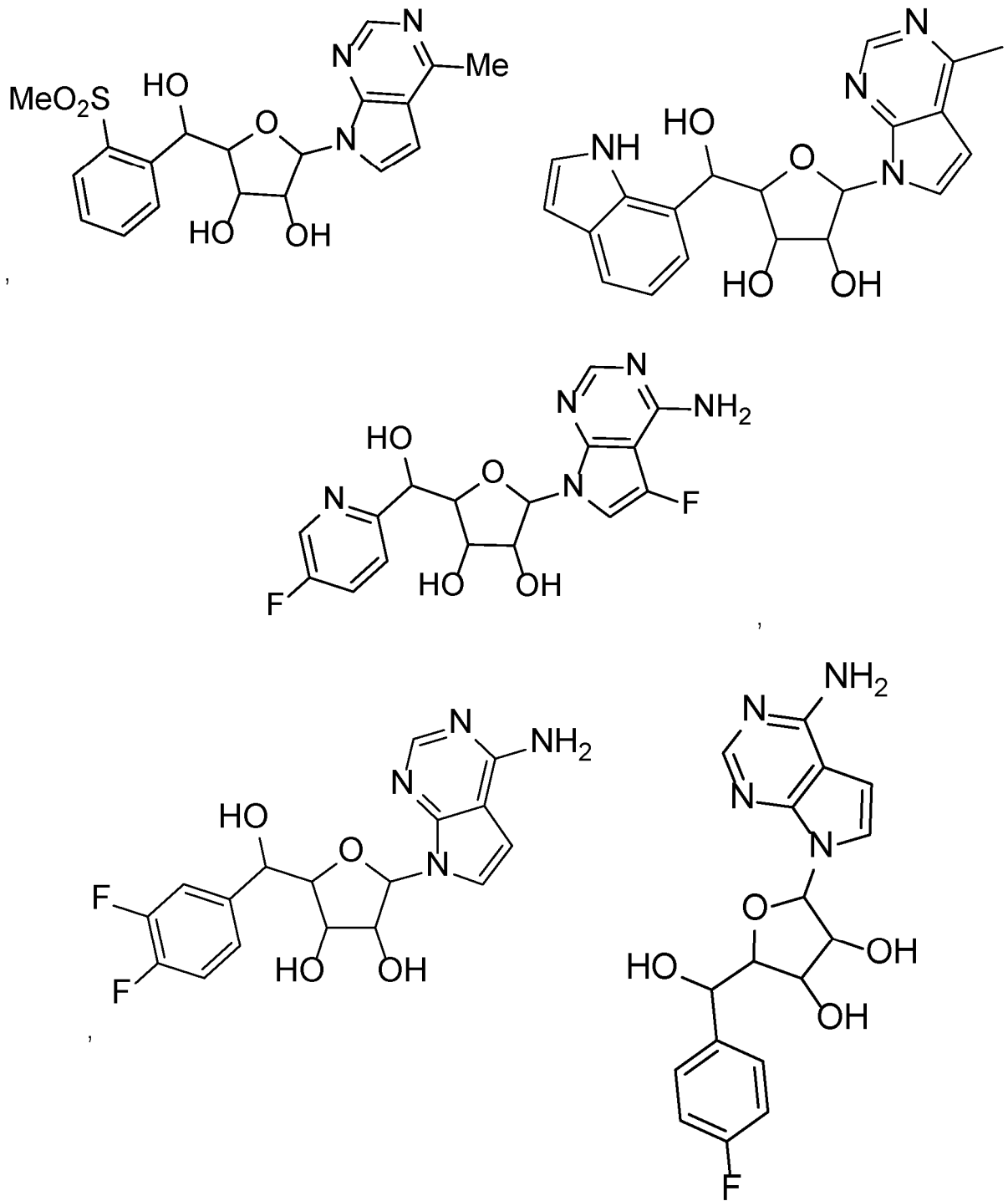


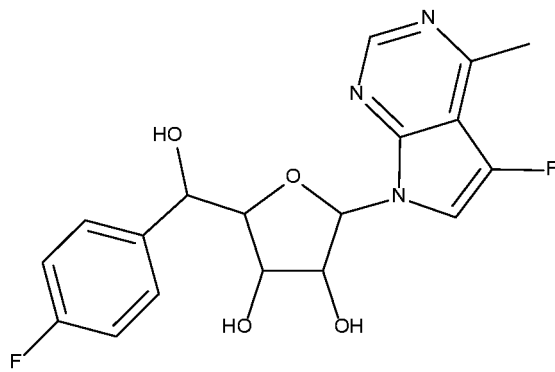
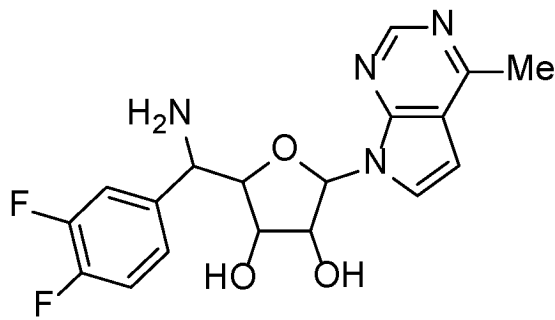
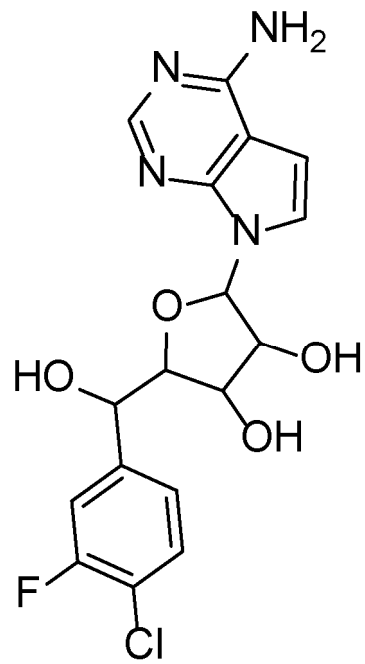
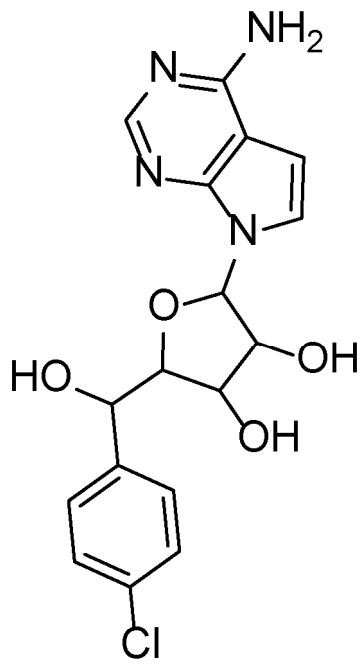


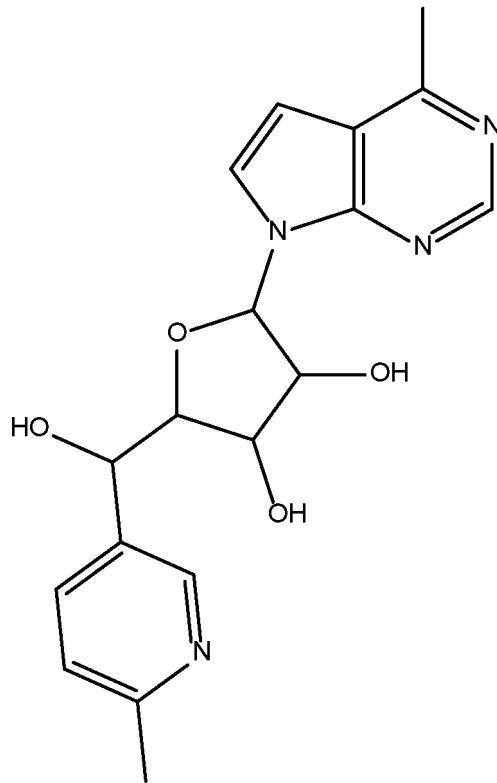
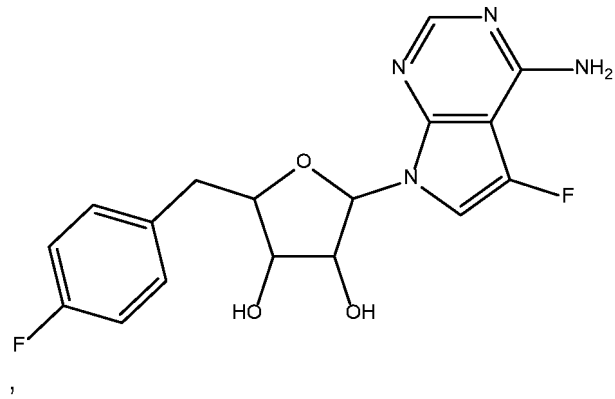
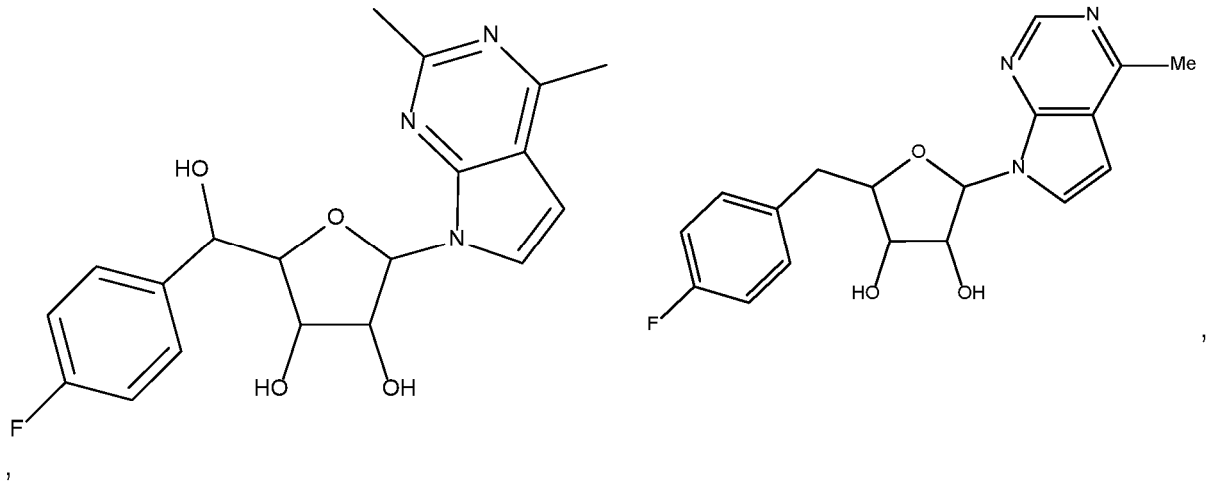


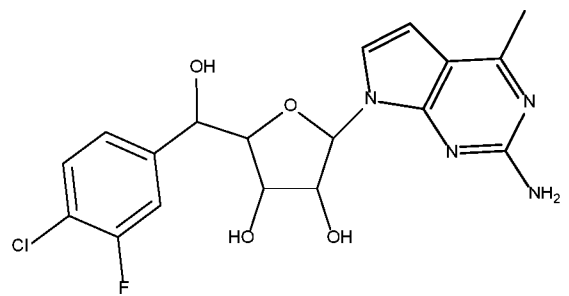
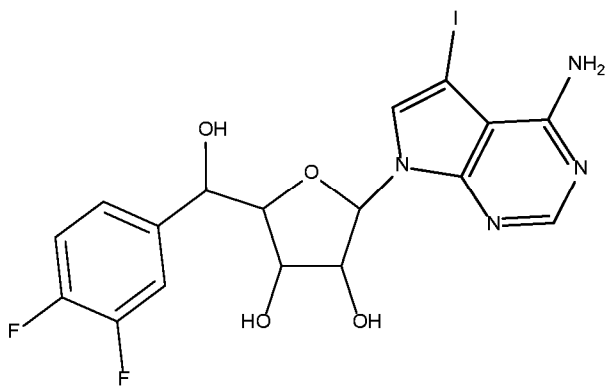
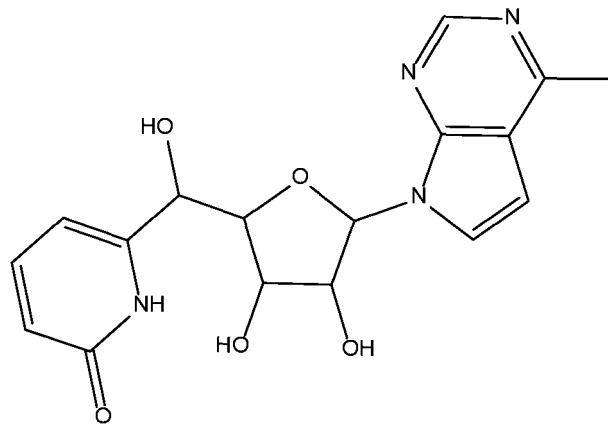
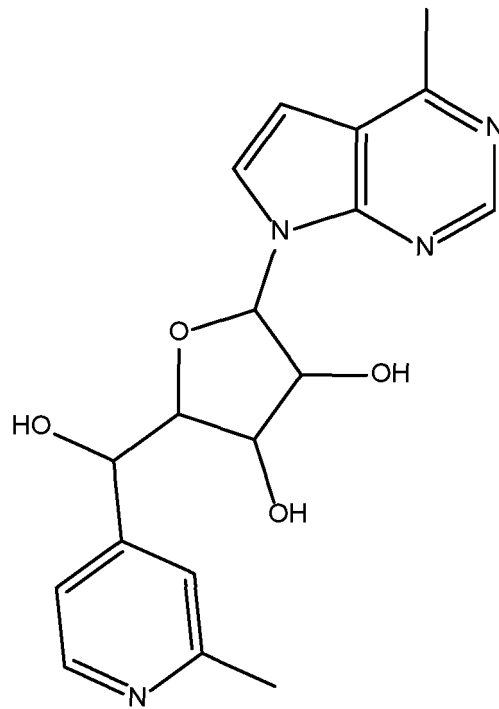




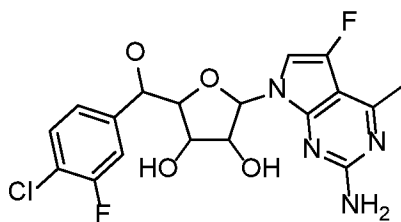








y



o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para tratar el crecimiento celular anormal en un mamífero, incluyendo un ser humano, comprendiendo el procedimiento administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el crecimiento celular anormal es cáncer. En otra realización, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, 10 cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroide, cáncer de la glándula paratiroide, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, 15 cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.

Definiciones

- 20 A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones tienen los significados analizados a continuación.

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y similares. "Alquenileno" se refiere a una forma divalente de alquenilo. 25

"Alcoxi" se refiere a -O-alquilo en el que el alquilo es preferentemente alquilo C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂ o C₁.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo (C₁-C₂₀)"), preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo (C₁-C₁₂)"), más 30 preferentemente de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo (C₁-C₈)") o de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo (C₁-C₆)") o de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo (C₁-C₄)"). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, 2-propilo, n-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo y similares. "Haloalquilo", por ejemplo haloalquilo (C₁-C₈), se refiere a un alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógenos. "Alquileno" se refiere a una forma divalente de alquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo y similares. "Alquinileno" se refiere a una forma divalente de alquinilo. 35

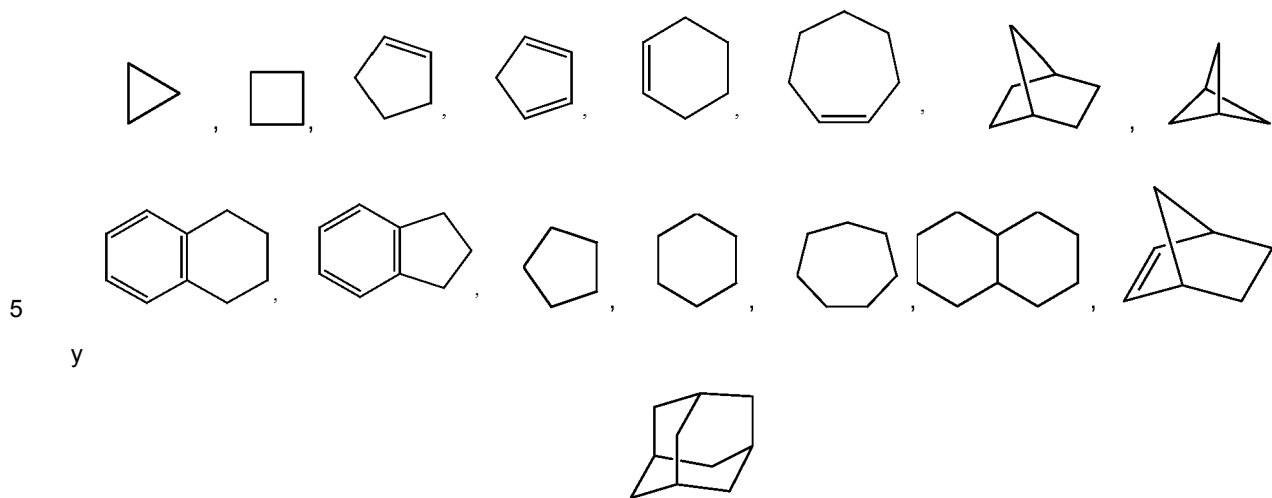
"Amino" se refiere a un grupo -NR^xR^y, en el R^x y R^y son los dos hidrógeno.

"Ariilo (C₆-C₁₂)" se refiere grupos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado todo de carbono, de 6 a 12 átomos de carbono que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los ejemplos, aunque no de forma limitativa, de grupos ariilo son fenilo, naftalenilo y antraceniilo. 40

"Ciano" se refiere a un grupo -C≡N. Ciano se puede expresar como CN.

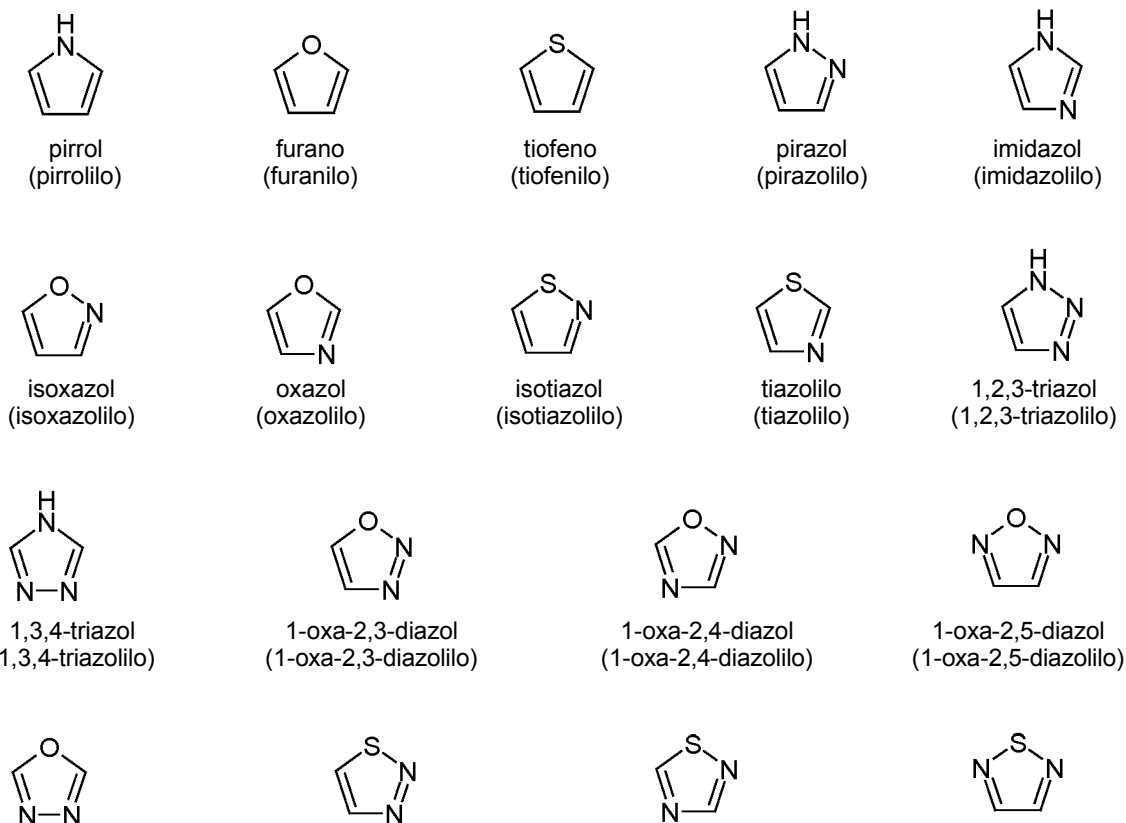
"Cicloalquilo (C₃-C₁₀)" se refiere a un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 10 miembros, un anillo bicíclico todo de carbono de 3 a 10 miembros, un anillo bicíclico condensado todo de carbono de 5 miembros/6 miembros o de 6 45 miembros/6 miembros, un grupo de anillos condensados multicíclico (un sistema de anillos "condensados" significa que cada anillo en el sistema comparte un par de átomos de carbono adyacente con cada uno de los otros anillos del sistema) en el que uno o más de los anillos puede contener uno o más dobles enlaces pero ninguno de los anillos tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado, y un sistema de anillo todo de carbono puenteado. Los

ejemplos, aunque no de forma limitativa, de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno y similares. Los ejemplos ilustrativos de cicloalquilo derivan de, pero no se limitan a, los siguientes:

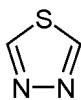


"Halógeno" o el prefijo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente, halógeno se refiere a flúor o cloro.

- 10 "Heteroarilo" se refiere a un grupo de anillos monocíclico o condensado de 5 a 12 átomos de carbono en el anillo que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre NR^x, O y S(O)_n (en el que n es 0, 1 o 2) y, además, que tiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen heteroarilo (C₂-C₇) de acuerdo con la definición anterior. Los ejemplos, aunque no de forma limitativa, de grupos heteroarilo sin sustituir son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina, tetrazol, triazina y carbazol. Un heteroarilo farmacéuticamente aceptable es uno que es suficientemente estable para unirse a un compuesto de la invención, formularse en una composición farmacéutica y posteriormente administrarse a un paciente que lo necesita. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos habituales incluyen, pero no se limitan a:
- 15

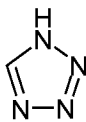


1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolilo)



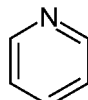
1-tia-3,4-diazol
(1-tia-3,4-diazolilo)

1-tia-2,3-diazol
(1-tia-2,3-diazolilo)

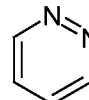


tetrazol
(tetrazolilo)

1-tia-2,4-diazol
(1-tia-2,4-diazolilo)

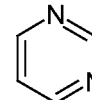


piridina
(piridinilo)

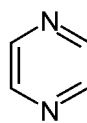


piridazina
(piridazinilo)

1-tia-2,5-diazol
(1-tia-2,5-diazolilo)

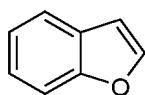


pirimidina
(pirimidinilo)

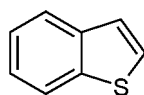


pirazina
(pirazinilo)

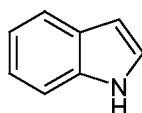
Los ejemplos de grupos heteroarilo de anillo condensado adecuados incluyen, pero no se limitan a:



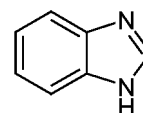
benzofurano
(benzofuranilo)



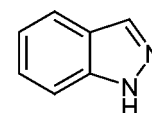
benzotiofeno
(benzotiofenilo)



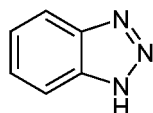
indol
(indolilo)



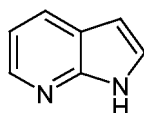
benzoimidazol
(benzoimidazolilo)



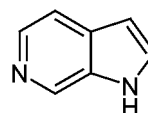
indazol
(indazolilo)



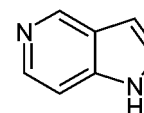
benzotriazol
(benzotriazolilo)



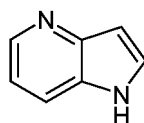
pirrolo[2,3-b]piridina
(pirrolo[2,3-b]piridinilo)



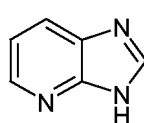
pirrolo[2,3-c]piridina
(pirrolo [2,3-c]piridinilo)



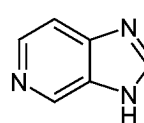
pirrolo[3,2-c]piridina
(pirrolo[3,2-c]piridinilo)



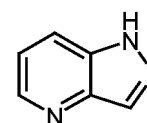
pirrolo[3,2-b]piridina
(pirrolo[3,2-b]piridinilo)



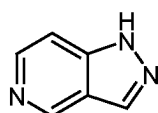
imidazo[4,5-b]piridina
(imidazo[4,5-b]piridinilo)



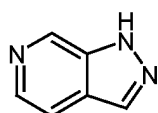
imidazo[4,5-c]piridina
(imidazo[4,5-c]piridinilo)



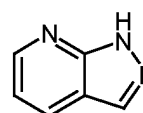
pirazolo[4,3-d]piridina
(pirazolo[4,3-d]piridinilo)



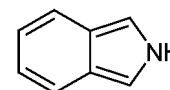
pirazolo[4,3-c]piridina
(pirazolo[4,3-c]piridinilo)



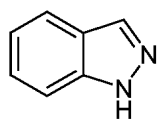
pirazolo[3,4-c]piridina
(pirazolo[3,4-c]piridinilo)



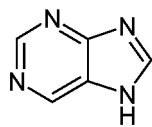
pirazolo[3,4-b]piridina
(pirazolo[3,4-b]piridinilo)



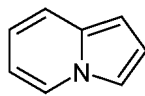
isoindol
(isoindolilo)



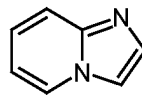
indazol
(indazolilo)



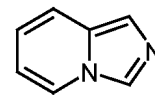
purina
(purinilo)



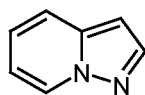
indolizina
(indolinilo)



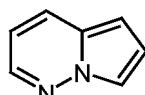
imidazo[1,2-a]piridina
(imidazo[1,2-a]piridinilo)



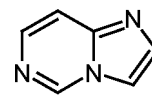
imidazo[1,5-a]piridina
(imidazo[1,5-a]piridinilo)



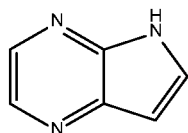
pirazolo[1,5-a]piridina
(pirazolo[1,5-a]piridinilo)



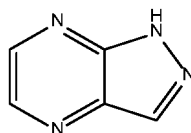
pirrolo[1,2-b]piridazina
(pirrolo[1-2, b]piridazinilo)



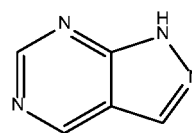
imidazo[1,2-c]pirimidina
(imidazo[1,2-c]pirimidinilo)



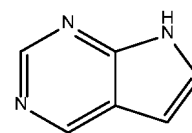
5H-pirrolo[3,2-b]pirazina



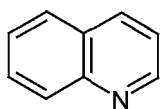
1H-pirazolo[4,3-b]pirazina



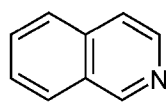
1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina



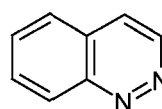
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina



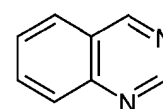
quinolina
(quinolinilo)



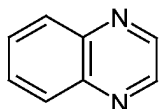
isoquinolina
(isoquinolinilo)



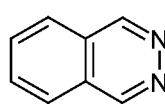
cinnolina
(cinnolinilo)



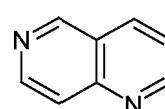
quinazolina
(azaquinazolina)



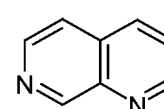
quinoxalina
(quinoxalinilo)



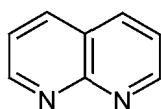
ftalazina
(ftalazinilo)



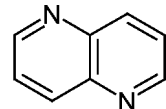
1,6-naftiridina
(1,6-naftiridinilo)



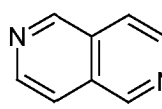
1,7-naftiridina
(1,7-naftiridinilo)



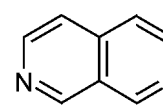
1,8-naftiridina
(1,8-naftiridinilo)



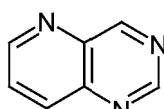
1,5-naftiridina
(1,5-naftiridinilo)



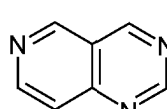
2,6-naftiridina
(2,6-naftiridinilo)



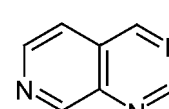
2,7-naftiridina
(2,7-naftiridinilo)



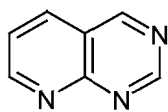
pirido[3,2-d]pirimidina
(pirido[3,2-d]pirimidinilo)



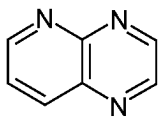
pirido[4,3-d]pirimidina
(pirido[4,3-d]pirimidinilo)



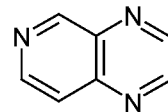
pirido[3,4-d]pirimidina
(pirido[3,4-d]pirimidinilo)



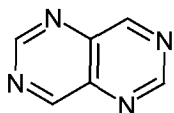
pirido[2,3-d]pirimidina
(pirido[2,3-d]pirimidinilo)



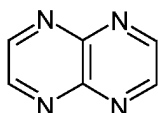
pirido[2,3-b]pirazina
(pirido[2,3-b]pirazinilo)



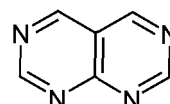
pirido[3,4-b]pirazina
(pirido[3,4-b]pirazinilo)



pirimido[5,4-d]pirimidina
(pirimido[5,4-d]pirimidinilo)



pirazino[2,3-b]pirazina
(pirazino[2,3-b]pirazinilo)



pirimido[4,5-d]pirimidina
(pirimido[4,5-d]pirimidinilo)

5 "Heterocicilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o condensado que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S(O)_n (en el que n es 0, 1 o 2) y 1-9 átomos de carbono. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Sin embargo, los anillos no tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Los heterociclos preferidos incluyen heterociclos (C₂-C₆) de acuerdo con la definición anterior. Los ejemplos de grupos heterocíclicos saturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:



oxirano
(oxiranilo)



tiarano
(tiaranilo)



aziridina
(aziridinilo)



oxtano
(oxetanilo)



tiatano
(titanilo)



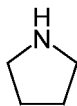
azetidina
(azetidinilo)



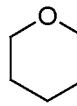
tetrahidrofurano
(tetrahidrofuranilo)



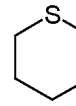
tetrahidrotiofeno
(tetrahidrotiofenilo)



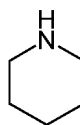
pirrolidina
(pirrolidinilo)



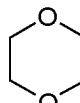
tetrahidropirano
(tetrahidropiranilo)



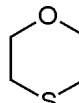
tetrahidrotiopirano
(tetrahidrotiopiranilo)



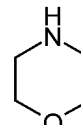
piperidina
(piperidinilo)



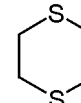
1,4-dioxano
(1,4-dioxanilo)



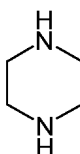
1,4-oxatiano
(1,4-oxatianilo)



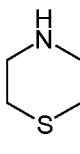
morfolina
(morfolinilo)



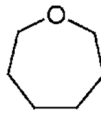
1,4-ditiano
(1,4-ditianilo)



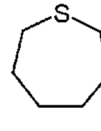
piperazina
(piperazinilo)



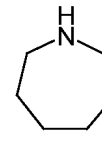
1,4-azatiano
(1,4-azatianilo)



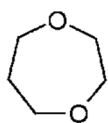
oxepano
(oxepanilo)



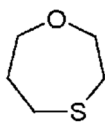
tiepano
(tiepanilo)



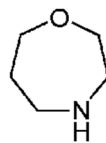
azepano
(azepanilo)



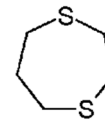
1,4-dioxepano
(1,4-dioxepanilo)



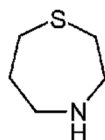
1,4-oxatíepano
(1,4-oxatíepanilo)



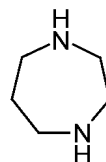
1,4-oxaazepano
(1,4-oxaazepanilo)



1,4-ditíepano
(1,4-ditíepanilo)

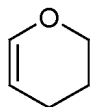


1,4-tíeazepano
(1,4-tíeazepanilo)

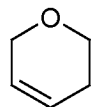


1,4-diazepano
(1,4-diazepanilo)

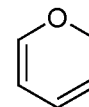
Los ejemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados adecuados incluyen, pero no se limitan a:



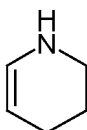
3,4-dihidro-2H-pirano
(3,4-dihidro-2H-piranilo)



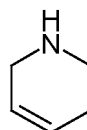
5,6-dihidro-2H-pirano
(5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano
(2H-piranilo)



1,2,3,4-tetrahidropiridina
(1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina
(1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

5 El heterociclo puede contener puentes, incluyendo puentes entre carbonos no adyacentes en el heterociclo, conteniendo el puente 1-2 carbonos y 0-1 heteroátomos seleccionados entre NR^x, O y S(O)_n (en el que n es 0, 1 o 2).

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH.

"*In vitro*" se refiere a procedimientos realizados en un entorno artificial tal como, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, en un tubo de ensayo o un medio de cultivo.

10 "*In vivo*" se refiere a procedimientos realizados en un organismo vivo tal como, aunque no de forma limitativa, un ratón, una rata o un conejo.

15 "Opcional" o "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede, pero no es necesario, que ocurra y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede, pero no necesita, estar presente y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterociclo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

"Organismo" se refiere a cualquier entidad viva que comprende al menos una célula. Un organismo vivo puede ser tan simple como, por ejemplo, una única célula eucariótica o tal complejo como un mamífero, incluyendo un ser humano.

20 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacéutica para hacer más fácil la administración de un compuesto. Los ejemplos, aunque no de forma limitativa, de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

(i) sales de adición de ácido, que se pueden obtener por reacción de la base libre del compuesto parental con

ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico y similares o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido málico (D) o (L), ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico y similares o

5 (ii) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor o bien se sustituye por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

10 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o sales, solvatos o hidratos fisiológica o farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y excipientes fisiológica o farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacéutica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.

15 Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo fisiológica o farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no provoca irritación significativa a un organismo y no anula la actividad y las propiedades biológicas del compuesto administrado.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto a administrar que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente eficaz se refiere a la cantidad que tiene al menos uno de los efectos siguientes:

- 20 (1) reducir el tamaño del tumor;
 (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente detener) la metástasis tumoral;
 (3) inhibir en cierta medida (es decir, ralentizar en cierta medida, preferentemente detener) el crecimiento tumoral
 y
 (4) aliviar en cierta medida (o, preferentemente, eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer.

25 "Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o anular un trastorno celular mediado por metiltransferasa y/o sus síntomas asociados. Con respecto en particular al cáncer, estos términos simplemente significan que la esperanza de vida de un individuo afectado con un cáncer aumentará o que uno o más de los síntomas de la enfermedad se reducirán.

Descripción detallada

30 En la sección de ejemplos del presente documento se pueden encontrar los esquemas generales para sintetizar los compuestos de la invención.

A menos que se indique de otro modo, todas las referencias en el presente documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a las sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos y a los solvatos, hidratos y complejos de las sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones marcadas isotópicamente de los mismos.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y sales de bases (incluyendo disales).

40 Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

45 Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. Para una revisión de sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se puede preparar fácilmente una sal farmacéuticamente aceptable de la invención mezclando soluciones del compuesto y el ácido o la base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar desde completamente ionizada a casi sin ionizar.

50 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas sin solvatar como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' es emplea cuando el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo D₂O,
 55 d₆-acetona, d₆-DMSO.

También están incluidos dentro del ámbito de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-hospedador en los que, en contraste con los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el hospedador están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También están incluidos los complejos de fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o sin ionizar. Para una revisión de dichos complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 de Halebian (agosto de 1975).

También están dentro del ámbito de la invención los polimorfos e isómeros (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) de los compuestos de la invención. También se describen derivados de los compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pero pueden, cuando se administran a un paciente, convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan "profármacos". Se puede encontrar más información sobre el uso de los profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos se pueden producir, por ejemplo, sustituyendo funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos", tal como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos incluyen:

- (i) en el que el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno con alquilo (C₁-C₈);
- (ii) en el que el compuesto contiene una funcionalidad de alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, sustitución del hidrógeno con alcanoiloximetilo (C₁-C₆) y
- (iii) en el que el compuesto contiene una funcionalidad de amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR en el que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, sustitución de uno o ambos hidrógenos con alcanoil (C₁-C₁₀).

En las referencias mencionadas anteriormente se pueden encontrar más ejemplos de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y los ejemplos de otros tipos de profármacos.

Finalmente, ciertos compuestos de la invención pueden por sí mismos actuar como profármacos de otros compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un centro quiral, en consecuencia, estos pueden existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, estos además pueden existir en forma de diastereómeros. De manera similar, cuando un compuesto de la invención contiene un grupo ciclopropilo u otro grupo cíclico en el que existe quiralidad y grupo alqueno u alquenoileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima o un resto aromático, puede producirse isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

Dentro del ámbito de la invención están incluidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos que muestran más de un tipo de isomerismo y las mezclas de uno o más de los mismos. También están incluidas las sales de adición de ácido o de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar por técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccional.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida a alta presión quiral (CLAP) o cromatografía de fluidos supercríticos (CFS).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso en el que el compuesto contenga un resto ácido o básico, un ácido o base, tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o los dos diastereoisómeros convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

Los conglomerados estereoisoméricos se pueden separar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

La invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos se han sustituido por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente

de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P y azufre, tales como ^{35}S . Algunos compuestos de la invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, ^3H y carbono-14, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos de la invención marcados con isótopos generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente que de otro modo se emplea.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico se pueden administrar en forma de productos cristalinos o amorfos o mezclas de los mismos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de agregados sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin, puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia.

Los compuestos se pueden administrar solos o junto con uno o más compuestos distintos de la invención. En general, se administrarán en forma de una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir un ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la invención y los procedimientos para su preparación serán evidentes de inmediato para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

Administración oral: Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, para que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal o se puede emplear administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen materiales particulados, líquidos o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido), masticables, multi y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluyendo mucoadhesiva), óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones se pueden usar como rellenos en cápsulas blandas o duras y habitualmente incluyen un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobrecito.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en formas de dosificación de disolución rápida o disgregación rápida, tales como las descritas en Expert Opinion en Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen 2001).

Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede suponer desde un 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma de dosificación, más habitualmente, desde un 5 % en peso hasta un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá desde el 1 % en peso hasta el 25 % en peso, preferentemente, desde el 5 % en peso hasta el 20 % en peso de la forma de dosificación.

Los aglutinantes generalmente se usan para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los

comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato cálcico dibásico.

5 Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80 y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos están habitualmente en cantidades del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido y los emolientes habitualmente del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

10 Los comprimidos generalmente contienen también lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

15 Los comprimidos ilustrativos contienen hasta aproximadamente el 80 % en peso de fármaco, de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante.

20 Las mezclas de los comprimidos pueden comprimirse directamente o con un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas de los comprimidos o las porciones de las mezclas se pueden granular en húmedo, en seco o por fusión, congelar por fusión o extruir antes de formar los comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o sin recubrir o encapsulada.

25 La formulación de los comprimidos se analiza en detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X). Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente de Estados Unidos n.º 6.106.864. Se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). En el documento WO 00/35298 se describe el uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada.

30 Administración parenteral

35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales habitualmente son soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferentemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular de una manera más adecuada en forma de una solución acuosa no estéril o como una forma seca que se va a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua libre de pirógenos, estéril.

40 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica.

45 La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para su administración en forma de un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del principio activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de PGLA.

50 Administración tópica

Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía tópica a la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones habituales para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen

alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

- 5 Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Administración inhalada/intranasal

- 10 Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía intranasal o mediante inhalación, habitualmente en forma de un polvo seco (ya sea solo, en forma de una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o en forma de partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o en forma de un pulverizador de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

- 15 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, uno o varios propulsores como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 20 Antes de su uso en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para su administración por inhalación (habitualmente menos de 5 micrómetros). Esto se puede conseguir mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento por fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

- 25 Se pueden formular cápsulas (fabricadas, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC), blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador, para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como *l*-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato, preferentemente lo último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 30 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación habitual incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

35 Se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención destinadas a administración por inhalación/intranasal.

- 40 Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal se pueden formular para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 45 En el caso de los inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen habitualmente para administrar una dosis medida o "puff" que contiene una cantidad deseada del compuesto de la invención. La dosis diaria total se puede administrar en una única dosis o, más habitualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

- 50 Administración rectal/intravaginal: Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o por vía vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base tradicional para los supositorios, pero se pueden usar diversas alternativas, según sea necesario. Las formulaciones para la administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 55 Administración ocular: Los compuestos de la invención se pueden administrar también directamente al ojo o al oído, habitualmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, de pH ajustado, isotónica. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas en gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero, tal como un ácido poliacrílico reticulado,

poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma Gellan, se puede incorporar junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también se pueden administrar mediante iontoforesis.

- 5 Las formulaciones para administración ocular/aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

- 10 Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

- 15 Se ha encontrado que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, habitualmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizador. Las alfa, beta y gamma ciclodextrinas son las usadas más habitualmente para estos fines, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las publicaciones PCT n.º WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

- 20 Dosis: La cantidad del compuesto activo administrada dependerá del sujeto que se está tratando, de la gravedad del trastorno o afección, de la velocidad de administración, de la disposición del compuesto y la discreción del médico que la prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esta ascendería de aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferentemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunas ocasiones, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos se pueden usar dosis aún más grandes sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, con dichas dosis más grandes habitualmente divididas en varias dosis menores para su administración a lo largo del día.

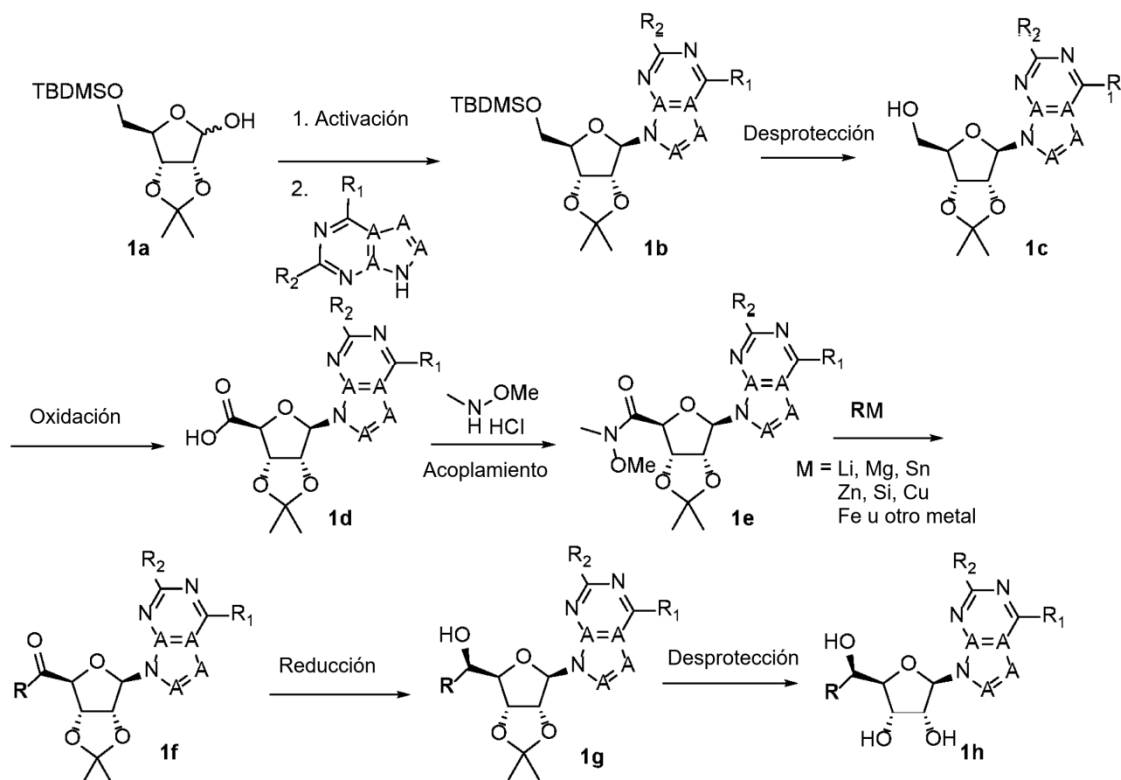
- 30 Kit de partes: En la medida en que pueda ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, para el fin de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del ámbito de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, se pueden combinar en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para mantener de manera separada dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida o paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el blíster familiar usado para el empaquetado de comprimidos, capsulas y similares.

- 35 El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en intervalos de dosificación diferentes o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit habitualmente incluye instrucciones para su administración y se puede proporcionar con una ayuda de memoria.

Ejemplos (los compuestos que no quedan dentro del ámbito de la reivindicación 1 se deben considerar como ejemplos de referencia)

Esquemas de síntesis general para los compuestos de ribosa

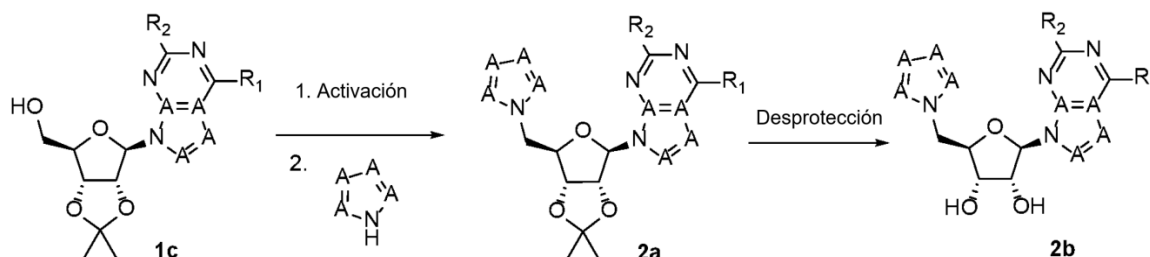
Esquema 1:



Según se ejemplifica en el **esquema 1**, se puede adquirir o sintetizar una ribosa protegida apropiada tal como **1a** (J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7128-7135). Normalmente, el (3aR,6R,6aR)-6-(((tercutildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (**1a**) se activa en la posición C1 a un grupo saliente tal como; fluoruro usando *N,N*-dietil- α,α -difluoro-(*m*-metilbencil)amina, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o fluoruro de hidrógeno piridina; cloruro usando CCl_4 y HMPT, dimetiltriclorometilamina o cloruro de metanosulfonilo; bromuro usando bromuro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno o tetrabromuro de carbono; o acetato usando anhídrido acético y piridina. Normalmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas bajas que varían de -78°C a -20°C en disolventes tales como tolueno. El desplazamiento del azúcar activado C1 con un nucleósido o heterociclo que contiene nitrógeno se realiza con una base tal como hidruro sódico, hidróxido potásico o TDA-1 para dar compuestos tales como **1b**. Estas reacciones normalmente se realizan a temperatura ambiente en el mismo disolvente que la activación. Como alternativa, el desplazamiento del azúcar activado C1 se puede realizar con un nucleósido o heterociclo que contiene nitrógeno y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo o un ácido de Lewis tal como dicloruro de dietilaluminio para dar compuestos tales como **1b**. Estas reacciones habitualmente se realizan en disolventes tales como tolueno, acetonitrilo, THF o disolvente similar, a temperaturas que varían de -78°C a 60°C . La desprotección del alcohol primario de **1b** habitualmente se realiza con una fuente de fluoruro tal como TBAF para dar compuestos tales como **1c**. Normalmente, estas reacciones se realizan en disolvente de THF a temperaturas que varían de 0°C a temperatura ambiente. La oxidación del alcohol primario **1c** a compuestos tales como el ácido carboxílico **1d** habitualmente se realiza con TEMPO y NaClO_2 o $\text{Ph}(\text{OAc})_2$. Normalmente, estas reacciones se realizan en mezclas de acetonitrilo y agua a temperaturas que varían de -20°C a 60°C . Los compuestos similares al ácido carboxílico **1d** se convierten en compuestos tales como la amida de Weinreb **1e** mediante tratamiento con *N,O*-dimetilhidroxilamina HCl y reactivos de acoplamiento de amina estándar tales como HOBT y EDCI, T3P o HATU con una base tal como DIPEA o TEA. Normalmente, estas reacciones se hacen en disolventes tales como DMF o THF y se realizan a temperaturas que varían de 0°C a 60°C . Las amidas de Weinreb tales como **1e** se convierten en alquil y aril cetonas tales como **1f** usando reactivos metálicos de alquilo y arilo tales como reactivos de Grignard de alquilo y arilo ($M = \text{Mg}$), reactivos de alquil y aril litio, cupratos de alquilo y arilo, cincatos de alquilo y arilo así como otros reactivos organometálicos. Habitualmente estas reacciones se realizan en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o un disolvente similar, a temperaturas que varían de -78°C a 60°C . Las alquil y aril cetonas tales como **1f** se pueden convertir en alcoholes secundarios tales como **1g** usando reactivos de reducción tales como NaBH_4 , LiBH_4 , LiAlH_4 , DIBAL y otros. Normalmente estas reacciones se pueden realizar en una diversidad de disolventes tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros a temperaturas variables. Las alquil y aril cetonas tales como **1f** se pueden convertir preferentemente en los alcoholes secundarios enriquecidos diastereoméricamente **1g** usando condiciones de reducción quirales tales como $\text{RuCl}(\text{p-cimeno})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}]$ y formiato de sodio (J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243). Normalmente, estas reacciones se hacen en disolvente de EtOAc y se realizan a temperatura ambiente. Finalmente, los compuestos tales como **1g** se pueden desproteger para revelar compuestos de triol tales como **1h** mediante tratamiento con ácido tal

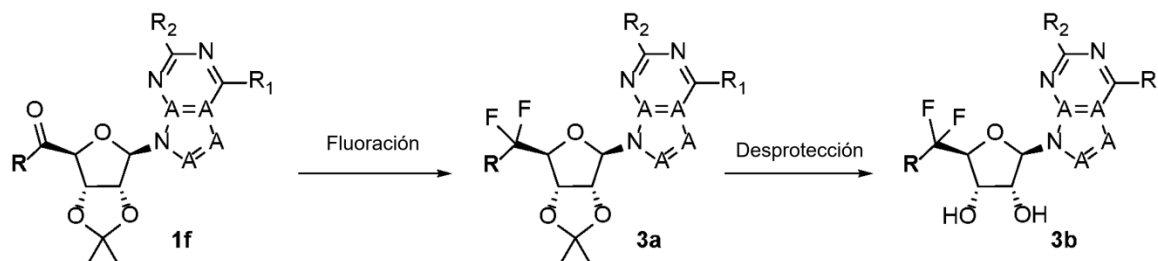
como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS. Si es necesario, la separación de los diastereómeros de **1g** o **1h** se puede realizar con procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como CFS o CLAP quiral para proporcionar diastereómeros individuales.

5

Esquema 2:

Según se ejemplifica en el **esquema 2**, los compuestos tales como **1c** se pueden activar al alcohol primario con reactivos tales como cianometiltributilfosforano. Un heterociclo aromático que contiene nitrógeno tal como pirrol, pirazol, imidazol o heterociclo similar se puede usar en la reacción para generar compuestos tales como **2a**. Normalmente, estas reacciones se realizan en tolueno, THF, acetonitrilo o disolvente similar a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 100 °C. Los compuestos tales como **2a** se pueden desproteger para revelar compuestos de diol tales como **2b** mediante tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS quiral.

10

Esquema 3:

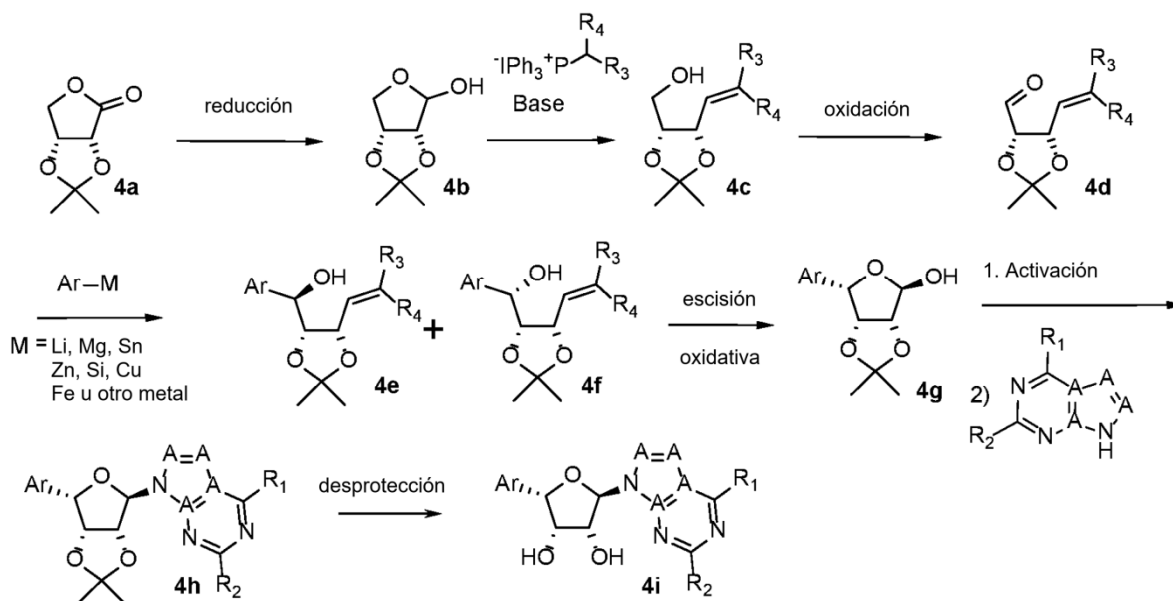
15

Según se ejemplifica en el **esquema 3**, las alquil y aril cetonas tales como el compuesto **1f** se pueden convertir en el compuesto difluoro germinal correspondiente **3a** usando reactivos de fluoración tales como trifluoruro de dietilaminoazufre, DAST, BAST, NFSI o reactivo similar. Estas reacciones normalmente se realizan en disolventes halogenados tales como DCM o DCE. Los compuestos tales como **3a** se pueden desproteger para revelar compuestos de diol tales como **3b** mediante tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS quiral.

20

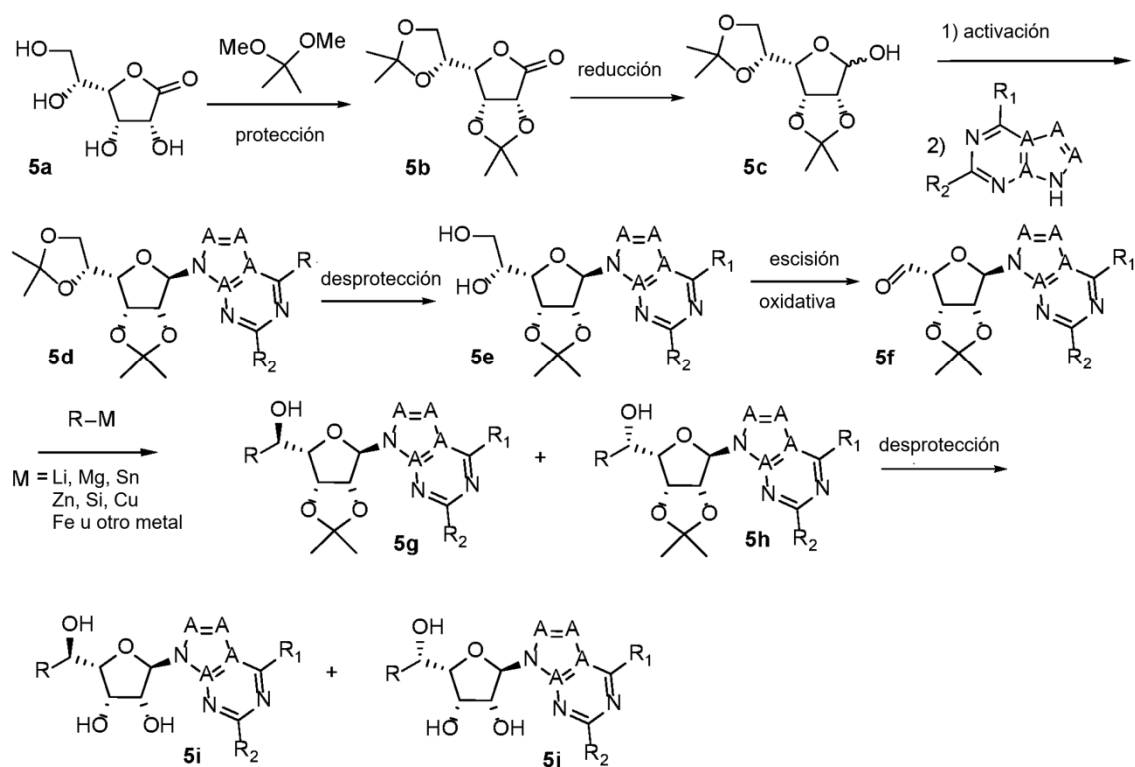
Esquemas de síntesis general para compuestos de lixosa

Esquema 4:

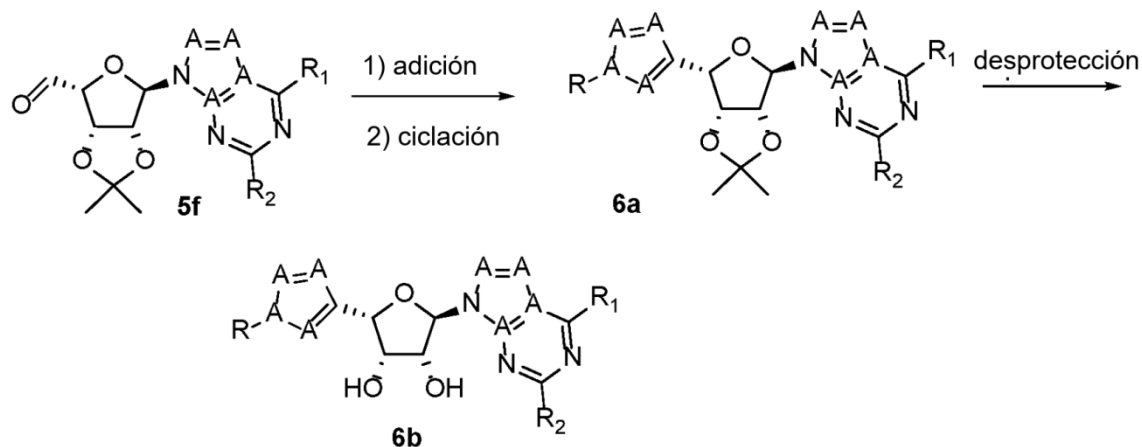


Según se ejemplifica en el **esquema 4**, Los compuestos de lactona tales como **4a** se pueden convertir en compuestos de lactol tales como **4b** usando reactivos de reducción tales como LiAlH_4 , NaBH_4 , LiBH_4 , DIBAL o reactivo similar. Normalmente estas reacciones se pueden realizar en una diversidad de disolventes tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros a temperaturas variables (J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3661-3672). Los compuestos de lactol tales como **4b** se pueden convertir en compuestos de alqueno tales como **4c** mediante reacción con una sal de alquilfosfonio tal como yoduro de isopropiltrifenilfosfonio y una base tal como butillitio, hidruro sódico, hexametildisililamida de litio o base similar. Habitualmente estas reacciones se realizan en disolventes tales como tolueno, THF o disolvente similar a temperaturas que varían desde -78°C a temperatura ambiente (J. Org. Chem. 1993, 58, 3277-3284). Los compuestos de alcohol primario tales como **4c** se oxidan a aldehídos tales como el compuesto **4d** usando reactivos de yoduro hipervalentes tales como peryodinano de Dess-Martin, activación de DMSO con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo o mediante otros reactivos oxidativos. Estas reacciones normalmente se realizan en una diversidad de disolventes tales como DCM, THF, acetonitrilo o DCE a temperaturas que varían de 0°C a 80°C . Los aldehídos tales como **4d** se convierten en alcoholes de arilo tales como **4e** y **4f** usando reactivos metálicos de arilo tales como reactivos de Grignard de arilo ($\text{M} = \text{Mg}$), reactivos de aril litio, cupratos de arilo, cincatos de arilo así como otros reactivos organometálicos. Habitualmente estas reacciones se realizan en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolvente similar a temperaturas que varían de -78°C a 60°C . Los alcoholes de arilo tales como **4f** se pueden convertir en lactoles tales como **4g** mediante tratamiento con ozono y un reactivo reductor tal como sulfuro de dimetilo o trifenilfosfina. Normalmente, estas reacciones se realizan en disolventes tales como DCM, THF, MeOH o disolvente similar a temperaturas que varían de -78°C a 0°C . Normalmente, los lactoles tales como el compuesto **4g** se activan en la posición C1 a un grupo saliente tal como; fluoruro usando *N,N*-dietil- α,α -difluoro-(*m*-metilbencil)amina, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o fluoruro de hidrógeno piridina; cloruro usando CCl_4 y HMPT, dimetiltriclorometilamina o cloruro de metanosulfonilo; bromuro usando bromuro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno o tetrabromuro de carbono; o acetato usando anhídrido acético y piridina. Normalmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas bajas que varían de -78°C a -20°C en disolventes tales como tolueno. El desplazamiento del lactol activado C1 con un nucleósido o heterociclo que contiene nitrógeno se realiza con una base tal como hidruro sódico, hidróxido potásico o TDA-1 para dar compuestos tales como **4h**. Estas reacciones normalmente se realizan a temperatura ambiente en el mismo disolvente que en la activación. Como alternativa, el desplazamiento del lactol activado C1 se puede realizar con un nucleósido o heterociclo que contiene nitrógeno y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo o un ácido de Lewis tal como dicloruro de dietilaluminio para dar compuestos tales como **4h**. Normalmente estas reacciones se realizan en disolventes tales como tolueno, acetonitrilo, THF o disolventes similares a temperaturas que varían de -78°C a 60°C . Los compuestos tales como **4h** se pueden desproteger para revelar compuestos de diol tales como **4i** mediante tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0°C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS. Si es necesario, la separación de los diastereómeros de **4e** y **4f** se puede realizar con procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como CFS quirál o CLAP para proporcionar diastereómeros individuales.

Esquema 5:

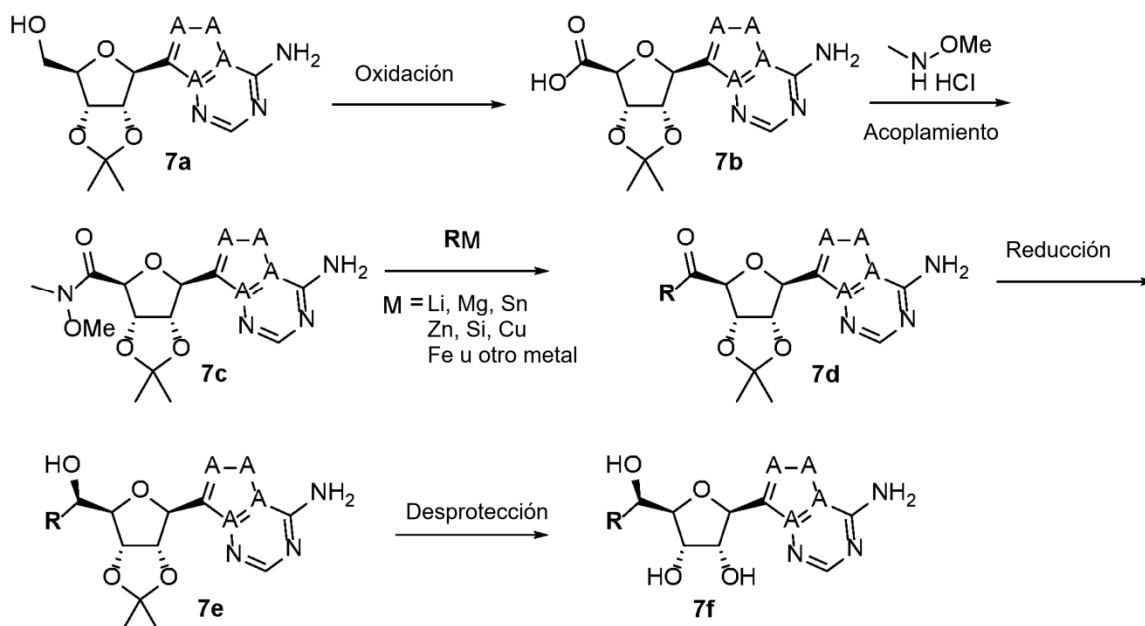


Según se ejemplifica en el **esquema 5**, los lactoles tales como el compuesto **5c** se pueden adquirir en el mercado o sintetizar protegiendo la D-glucónico lactona (**5a**) o (3R,4S,5S)-5-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-3,4-dihidroxi-dihidrofuran-2(3H)-ona y protegiéndola para formar compuestos tales como **5b** mediante tratamiento con acetona o 2,2-dimetoxipropano y ácido tal como ácido p-toluenosulfónico o HCl diluido. Normalmente, estas reacciones se realizan en disolvente tal como tolueno o acetona a temperatura ambiente (Synthesis 2008, 22, 3682-3686). Los compuestos de lactona protegida **5b** se pueden convertir en compuestos de lactol tales como **5c** usando agentes de reducción tales como LiAlH_4 , NaBH_4 , LiBH_4 , DIBAL o reactivo similar. Normalmente estas reacciones se pueden realizar en una diversidad de disolventes tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros a temperaturas variables (J. Org. Chem. 1984, 49, 3994-4003). La activación de los lactoles tales como **5c** se puede conseguir en la posición C1 a un grupo saliente tal como; fluoruro usando *N,N*-di-etil- α,α -difluoro-(*m*-metilbencil)amina, trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o fluoruro de hidrógeno piridina; cloruro usando CCl_4 y HMPT, dimetiltriclorometilamina o cloruro de metanosulfonilo; bromuro usando bromuro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno o tetrabromuro de carbono; o acetato usando anhídrido acético y piridina. Normalmente estas reacciones se llevan a cabo a temperaturas bajas que varían de -78°C a -20°C en disolventes tales como tolueno. El desplazamiento del azúcar activado C1 con un nucleósido o heterociclo que contiene nitrógeno se realiza con una base tal como hidruro sódico, hidróxido potásico o TDA-1 para dar compuestos tales como **5d**. Estas reacciones normalmente se realizan a temperatura ambiente en el mismo disolvente que la activación. Como alternativa, el desplazamiento del azúcar activado C1 se puede realizar con un nucleósido o heterociclo que contiene nitrógeno y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo o un ácido de Lewis tal como dicloruro de dietilaluminio para dar compuestos tales como **5d**. Estas reacciones habitualmente se realizan en disolventes tales como tolueno, acetonitrilo, THF o disolvente similar a temperaturas que varían de -78°C a 60°C . Los compuestos tales como **5d** se puede desproteger selectivamente para dar dioles tales como **5e** mediante tratamiento con ácido acético suave. Normalmente, estas reacciones se realizan ácido acético acuoso a temperatura ambiente. Los compuestos de diol tales como **5e** se pueden convertir en compuestos de aldehído tales como **5f** mediante tratamiento con oxidantes suaves tales como peryodato sódico o reactivos similares. Normalmente, estas reacciones se realizan en disolventes tales como THF, acetonitrilo o agua a temperatura ambiente. Los compuestos de aldehído tales como **5f** se convierten en alquil y aril alcoholes tales como **5g** y **5h** usando reactivos metálicos de alquilo y arilo tales como reactivos de Grignard de alquilo y arilo ($\text{M} = \text{Mg}$), reactivos de aril litio, cupratos de alquilo y arilo, cincatos de alquilo y arilo así como otros reactivos organometálicos. Habitualmente estas reacciones se realizan en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolvente similar a temperaturas que varían de -78°C a 60°C . Los compuestos tales como **5g** y **5h** se pueden desproteger para revelar compuestos de triol tales como **5i** y **5j** mediante tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0°C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS. Si es necesario, la separación de los diastereómeros de **5g** y **5h** o **5i** y **5j** se puede realizar con procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como CFS o CLAP quiral para proporcionar diastereómeros individuales.

Esquema 6:

Según se ejemplifica en el **esquema 6**, los compuestos de aldehído tales como **5f** se pueden tratar con reactivos tales como TOSMIC y después se puede promover la ciclación con reactivos tales como carbonato potásico o amoniaco para formar compuestos heterocíclicos de anillo de 5 miembros tales como **6a**. Normalmente, estas reacciones se realizan en disolventes tales como MeOH, EtOH, THF o disolvente similar a temperaturas que varían de 25 °C - 80 °C.

En otra alternativa, los compuestos de aldehído tales como **5f** se pueden tratar con compuestos metálicos acetilílicos tales como bromuro de etinilmagnesio o reactivo similar para formar alcoholes de propargilo. Estas reacciones normalmente se realizan en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolvente similar a temperaturas que varían entre -78 °C - 0 °C. Después los alcoholes de propargilo se oxidaron a cetonas de propargilo usando oxidantes tales como peryodinano de Dess o reactivo similar y después se ciclaron con hidrazinas para dar compuestos heterocíclicos de anillo de 5 miembros tales como **6a**. Normalmente, la reacción de oxidación se realiza en disolventes tales como DCM, DCE o disolvente similar a temperatura ambiente. El material en bruto se extrae después y se vuelve a disolver en un disolvente tal como MeOH, EtOH o disolvente similar con la hidrazina deseada a temperaturas que varían entre 25 °C - 80 °C. Los compuestos tales como **6a** se pueden desproteger para revelar compuestos de diol tales como **6b** mediante tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS. Si es necesario, la separación de **6b** se puede realizar por procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como CFS o CLAP quiral para proporcionar un enantiómero individual.

20 Esquemas de síntesis general para compuestos de C-glicósido**Esquema 7:**

Según se ejemplifica en el **esquema 7**, los compuestos tales como **7a** que se pueden sintetizar mediante una diversidad de procedimientos (J. Med. Chem. 1974, 17, 1286-1289; US2012/77814 A1, 2012) se pueden oxidar a ácidos carboxílicos tales como **7b** mediante tratamiento con TEMPO y NaClO₂ o PhI(OAc)₂ o reactivo de oxidación similar. Normalmente, estas acciones se realizan en mezclas de acetonitrilo y agua a temperaturas que varían de -20 °C a 60 °C. Los compuestos similares al ácido carboxílico **7b** se convierten en compuestos tales como la amida de Weinreb **7c** mediante tratamiento con N,O-dimetilhidroxilamina HCl y reactivos de acoplamiento de amina convencionales tales como HOBt y EDCI, T3P o HATU con una base tal como DIPEA o TEA. Normalmente, estas reacciones se hacen en disolventes tales como DMF o THF y se realizan a temperaturas que varían de 0 °C a 60 °C. Las amidas de Weinreb tales como **7c** se convierten en alquilo y arilo cetonas tales como **7d** usando reactivos metálicos de alquilo y arilo tales como reactivos de Grignard de alquilo y arilo (M= Mg), reactivos de alquilo y arilo litio, cupratos de alquilo y arilo, cincatos de alquilo y arilo así como otros reactivos organometálicos. Habitualmente estas reacciones se realizan en disolventes etéreos tales como THF, MeTHF, dioxano o disolvente similar a temperaturas que varían de -78 °C a 60 °C. Las alquilo y arilo cetonas tales como **7d** se pueden convertir en alcoholes secundarios tales como **7e** usando agentes de reducción tales como NaBH₄, LiBH₄, LiAlH₄, DIBAL y otros. Normalmente estas reacciones se pueden realizar en una diversidad de disolventes tales como DCM, THF, MeOH, EtOH u otros a temperaturas variables. Las alquilo y arilo cetonas tales como **7d** se pueden convertir preferentemente en alcoholes secundarios enriquecidos diastereotópicamente tales como **7e** usando condiciones de reducción quiral tales como RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] y formiato de sodio (J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243). Normalmente, estas reacciones se hacen en disolvente de EtOAc y se realizan a temperatura ambiente. Finalmente, los compuestos tales como **7e** se pueden desproteger para revelar compuestos de triol tales como **7f** mediante tratamiento con ácido tal como TFA o HCl diluido. Habitualmente estas reacciones se realizan en presencia de agua a 0 °C o ta. Los compuestos en cada etapa se pueden purificar por técnicas convencionales tales como cromatografía en columna, cristalización, CLAP de fase inversa o CFS. Si es necesario, la separación de los diastereómeros de **7e** o **7f** se puede realizar con procedimientos convencionales conocidos en la técnica tales como CFS o CLAP quiral para proporcionar diastereómeros individuales.

Ejemplos (los compuestos que no quedan dentro del ámbito de la reivindicación 1 se deben considerar como ejemplos de referencia)

Para algunas de las etapas de los procedimientos de preparación de los compuestos de la invención descritos anteriormente en el presente documento, puede ser necesario proteger funciones de reacción potenciales que no se desea que reaccionen y escindir dichos grupos protectores en consecuencia. En ese caso, se puede usar cualquier radical protector compatible. En particular se pueden usar procedimientos de protección y desprotección particulares tales como los descritos en T. W. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o en P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

Todas las reacciones y preparaciones anteriores de los nuevos materiales de partida usados en los procedimientos anteriores son reactivos y condiciones de reacción convencionales y apropiados para su realización o preparación, así como los procedimientos para aislar los productos deseados, serán bien conocidos por los expertos en la técnica con referencia a las referencias precedentes y los ejemplos y preparaciones de los mismos.

En el presente documento se pueden usar las abreviaturas siguientes:

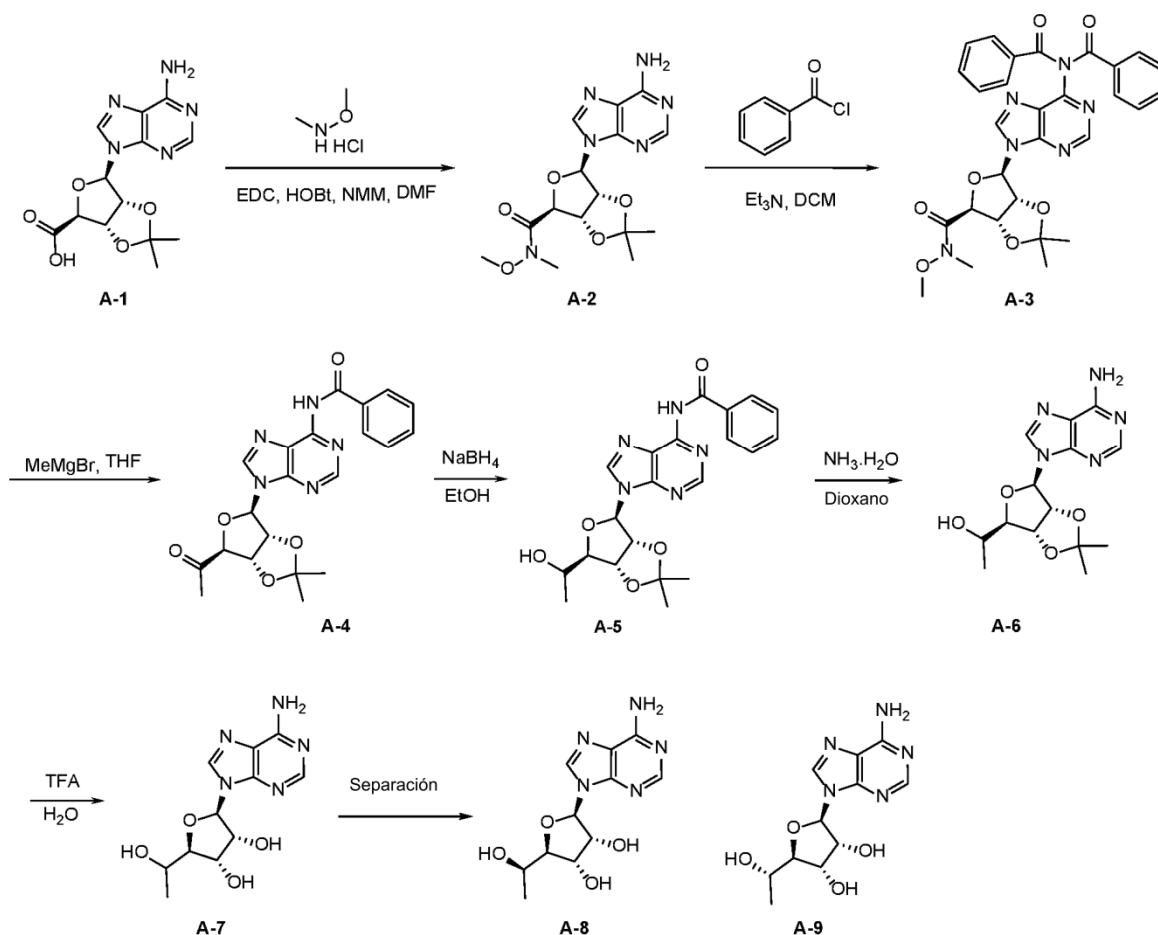
Ac (acetilo); AcCl (cloruro de acetilo); AcOH o HOAc (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); Boc o boc (*tert*-butoxicarbonilo); ca. (aprox. o aproximadamente); CDCl₃ (cloroformo deuterado); CH₂Cl₂ y/o DCM (diclorometano); DAST (trifluoruro de dietilaminoazufre); DCE (dicloroetano); DEA (dietilamina); DIBAL o DIBAL-H (hidruro de diisobutilaluminio); DIC (diisopropilcarbodiimida); DIPEA o base de Hunig (*N,N*-diisopropiletilamina); DMA (dimetilacetamida); DMF (dimetilformamida); DME (etilenglicol); DMP (periyodinano de Dess-Martin); DMAP (4-dimetilaminopiridina); DMSO (dimetilsulfóxido); DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado); EDC o EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida); Et (etilo); Et₃N o TEA (trietilamina); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); Et₂O (éter dietílico); g (gramo o gramos); HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HBTU (hexafluorofosfato de o-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HMPT (tris(dimetilamino)fosfina); CLAP (cromatografía líquida de alta resolución); HOBt (1-hidroxi benzotriazol); h (hora u horas, según sea apropiado); iBu (isobutilo); IPA (alcohol *iso*-propílico); iPr (isopropilo); iPrOAc (acetato de isopropilo); KHMDs (bis(trimetilsilil)amida de potasio); KOAc (acetato de potasio); CLEM (cromatografía líquida-espectrometría de masas); LiHMDS (bis(trimetilsilil)amida de litio); Me (metilo); MeOH (metanol); MeOD (metanol deuterado); MeCN (acetonitrilo); min (minuto o minutos, según sea apropiado); mg (miligramo o miligramos); Ms (metilsulfonilo); MsCl (cloruro de metanosulfonilo); N (normal); NBS (*N*-bromosuccinimida); NFSI (*N*-fluorodibencenosulfonimida); RMN (resonancia magnética nuclear); nBu (n-butilo); nBuLi (n-butilitio); nPr (n-propilo); Pd/C (paladio sobre carbono); Pd₂(dba)₃ (*tris*(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)); Ph (fenilo); PTSA o pTSA (ácido p-tolueno sulfónico); Tr (tiempo de retención); ta (temperatura ambiente); RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] ([*N*-[(1*R*,2*R*)-2-(amino-κ*N*)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamidato-κ*N*]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)benceno]-rutenio); s (segundo o segundos, según sea apropiado); Select-fluor (bis(tetrafluoroborato) de *N*-clorometil-*N'*-fluorotrietilendiamonio); SEM (2-trimetilsililetoximetoxi); CFS (cromatografía de fluidos supercríticos); Si-Tiol (sílice 1-propanotiol); T3P (anhídrido propilfosfónico); TBAF (fluoruro de tetrabutil amonio); TBDMSCl (cloruro de *t*-butil-dimetilsililo); TBME o MTBE (metil *tert*-butil éter); *t*-BuOH (2-metil-2-propanol, *tert*-butanol o alcohol *tert*-butílico); TDA-1 (tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina o tris(3,6-dioxaheptil)amina); TEA, NEt₃ o Et₃N (trietilamina); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano); THP (tetrahidropirano); TLC

(cromatografía de capa fina); TMS (trimetilsililo); TMSCl (cloruro de trimetilsililo); TMSCF₃ (trimetil(trifluorometil)silano); Tos o tosilo (4-toluenosulfonilo); TOSMIC (isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo); UV (ultravioleta).

Ejemplo 1 (Esquema A) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxi-etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (A-8)

5 **Ejemplo 2 (Esquema A) (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxi-etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (A-9)**

Esquema A:



Etapas 1: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (A-2)

10 A una mezcla de A-1 (JACS, 2007, 13812-13813) (1000 mg, 3,1 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (334 mg, 3,4 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió N-metilmorfolina (944 mg, 9,3 mmol), seguido de EDC (776 mg, 4,0 mmol), HOBT (547 mg, 4,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró para dar un aceite en bruto, que se purificó por columna ultrarrápida con DCM:MeOH = 1 %-4 % para dar A-2 (1,1 g, 97,0%) en forma de un sólido de color blanco.

15 **Etapas 2: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-(N-benzoilbenzamido)-9H-purin-9-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida en bruto (A-3)**

20 A una mezcla de A-2 (1,2 g, 3,3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (1,02 g, 7,2 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC (DCM/MeOH = 10:1) mostró que permaneció el 30 % de B-2. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió cloruro de benzoilo (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con NaHCO₃ ac., se concentró para dar un aceite en bruto. El aceite se purificó por columna ultrarrápida con éter de petróleo/EtOAc = 1 %-40 % para dar A-3 en bruto (1,5 g, 79,5 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 3: Síntesis de N-(9-((3aR,4R,6S,6aS)-6-acetil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-il)benzamida (A-4)

5 A una solución en agitación de A-3 (400 mg, 0,70 mmol) en THF (15 ml) se le añadió MeMgBr (1,2 ml, 3 M en THF) a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min. La TLC (DCM/MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con H₂O (5 ml), se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La capa orgánica se concentró para dar un aceite en bruto. El aceite se purificó por DCM: EtOAc = 1 %-60 % para dar A-4 (180 mg, 60,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 424,0 (M+H)⁺

Etapa 4: Síntesis de *N*-(9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((S)-1-hidroxietil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-il)benzamida (A-5)

10 A una solución de A-4 (180 mg, 0,42 mmol) en EtOH se le añadió NaBH₄ (32,2 mg, 0,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (DCM/MeOH = 20:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar un aceite en bruto, que se purificó por columna ultrarrápida con DCM/MeOH = 0 %-4 % para dar A-5 (140 mg, 77,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 5: Síntesis de (S)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (A-6)

15 Una mezcla de A-5 (140 mg, 0,33 mmol) en dioxano/NH₃.H₂O (1 ml/1 ml) se agitó a 90 °C en autoclave durante 4 h. La TLC (DCM/MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar el producto, que se purificó por columna ultrarrápida con DCM/MeOH = 0-5 % para dar A-6 (94 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 343,8 (M+Na)⁺

Etapa 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-(1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (A-7)

20 Una solución de A-6 (90 mg, 0,28 mmol) en TFA/H₂O (1 ml/1 ml) se agitó a ta durante 2 h. La TLC (DCM/MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró para dar un aceite en bruto, que se disolvió en H₂O, se lavó con EtOAc (1 ml x 2). La capa de agua se liofilizó directamente para dar A-7 (45 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: 282,12 (M+H)⁺
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64-8,53 (m, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 6,10-6,02 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 1H), 4,01-4,00 (m, 2H), 1,30-1,26 (m, 3H).

25 **Etapa 7: Separación de los diastereómeros usando columna CFS Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm de 3 u, MeOH al 40 % a 12 MPa, 4 ml/min**

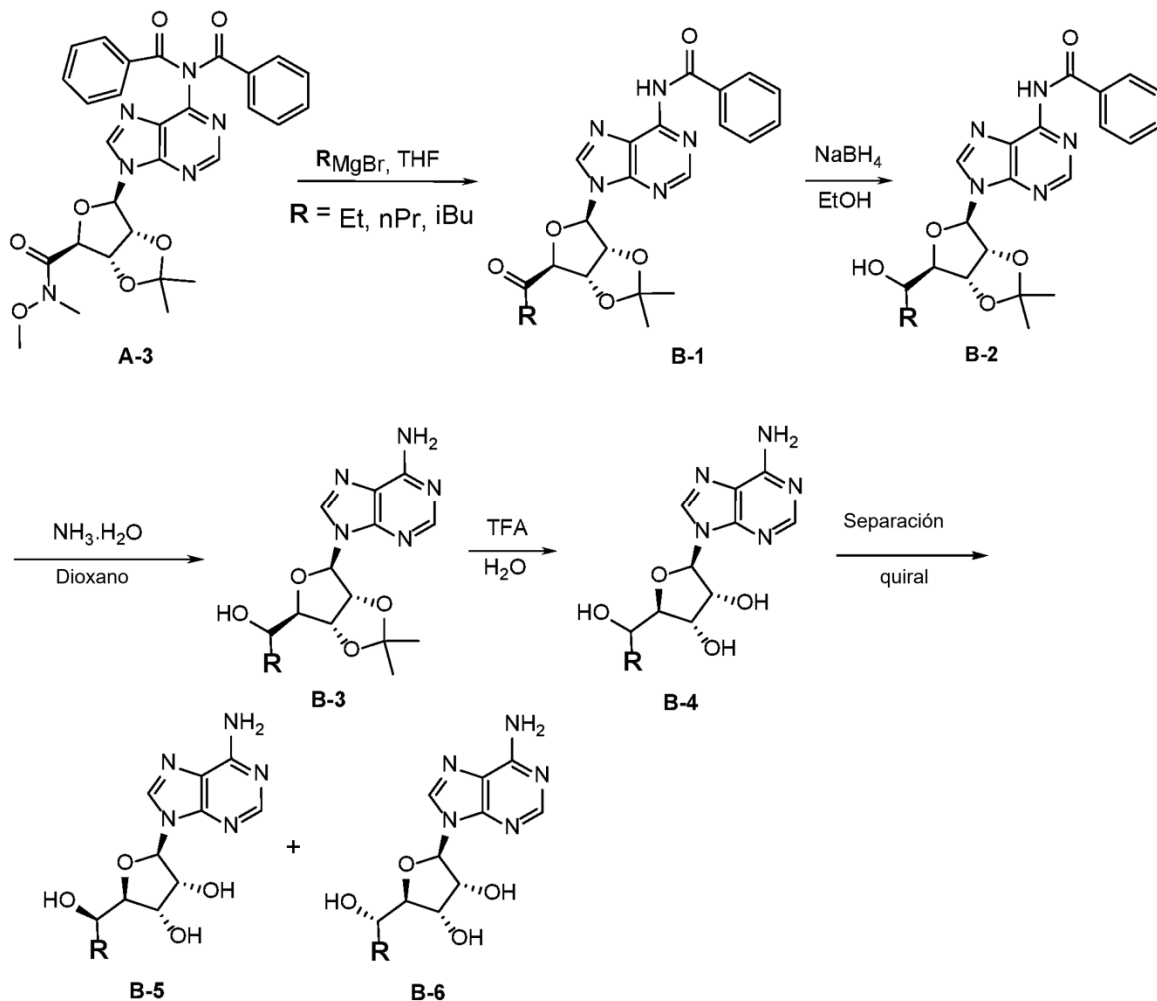
A-8: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol

30 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 5,90 (d, J = 7,34 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 5,38, 7,34 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 4,03-4,11 (m, 1H), 4,02 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,72 Hz, 3H)
CLEM: 282,12 (M+H)⁺

A-9: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((S)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 5,96 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 2,32, 5,14 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 2,26 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 2,32, 6,60 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,60 Hz, 3H)
CLEM: 282,12 (M+H)⁺.

35 **Ejemplos 3-8 (Esquema B)**



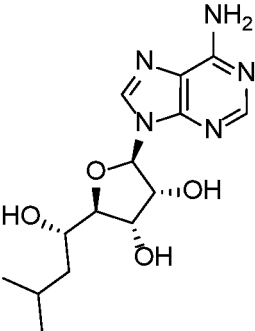
La síntesis de los ejemplos 3-8 en el esquema B siguió procedimientos similares a las etapas 3-7 de los ejemplos 1 y 2 (Esquema A) con el reactivo de Grignard de alquilo apropiado.

Ejemplo	Estructura	PM [M+1]	IUPAC
3 R = Et (B-5)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((R)-1-hidroxiopropil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,13-8,22 (m, 1H), 5,91 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 4,73-4,78 (m, 1H), 4,31 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,27 Hz, 3H)

(continuación)

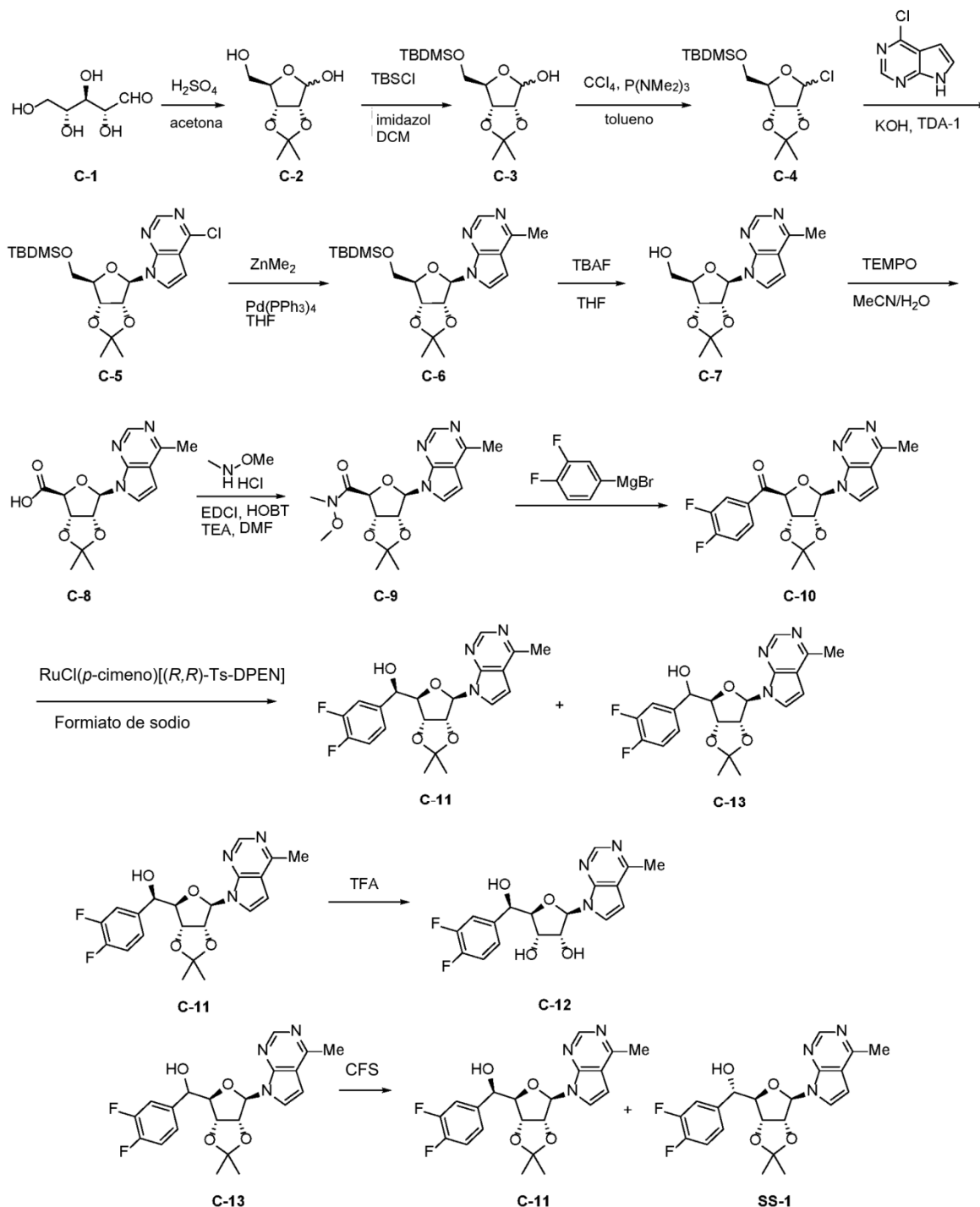
Ejemplo	Estructura	PM [M+1]	IUPAC
4 R = Et (B-6)		296	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((S)-1-hidroxi-propil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,95 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 4,72-4,76 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 2,14, 5,07 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,62 (t, J = 6,05 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 4,58, 7,18 Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,46 Hz, 3H)
5 R = nPr (B-5)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((R)-1-hidroxi-butil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 5,79 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 5,38, 7,34 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 5,38 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 1,32-1,55 (m, 4H), 0,88 (t, J = 7,15 Hz, 3H)
6 R = nPr (B-6)		310	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((S)-1-hidroxi-butil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,95 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 5,26, 6,60 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 2,08, 5,14 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 3,68-3,76 (m, 1H), 1,36-1,65 (m, 4H), 0,95 (t, J = 7,09 Hz, 3H)
7 R = iBu (B-5)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((R)-1-hidroxi-3-metilbutil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 5,94 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,35 (d, J = 6,36 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,93-4,05 (m, 1H), 1,84-2,00 (m, J = 7,20 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 5,32, 9,48 Hz, 1H), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,02 (dd, J = 6,60, 11,86 Hz, 6H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM [M+1]	IUPAC
8 R = iBu (B-6)		324	(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((S)-1-hidroxi-3-metilbutil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 5,99 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 4,75-4,81 (m, J = 6,60 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 2,14, 5,07 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 2,02 Hz, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,28-1,39 (m, 1H), 0,99 (dd, J = 2,08, 6,60 Hz, 6H)

Ejemplo 9 (Esquema C) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (C-12)

Esquema C:

**Etapas 1:** Síntesis de (3aR,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (C-2)

Una suspensión de color blanco de (2R,3R,4R)-2,3,4,5-tetrahidropentanal C-1 (150 g, 999 mmol) y H_2SO_4 conc. (9,8 g, 5,33 ml, 99,9 mmol) en acetona (1500 ml) se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 3 h. La suspensión casi se convirtió en una suspensión transparente. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró una mancha principal. Se añadieron 120 g de NaHCO_3 y se agitó durante 1 h, después se filtró. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar C-2 en bruto (210 g, >100 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

Etapas 2: Síntesis de (3aR,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (C-3)

A una solución de C-2 en bruto (210 g, -990 mmol) e imidazol (94,7 g, 1,39 mol) en CH₂Cl₂ (1500 ml) se le añadió una solución de TBDMSCl (157 g, 1,04 mol) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0-10 °C durante 30 min. Precaución: la reacción es exotérmica. Después de la adición, se formó mucho precipitado. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1, 8:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena nueva. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche (20 h). La mezcla se vertió en agua (1500 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 50:1 a 20:1 para proporcionar C-3 (98 g, 32 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 3: Síntesis de *terc*-butil(((3aR,4R,6aR)-6-cloro-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metoxi)dimetilsilano (C-4)

Se añadió P(NMe₂)₃ (61,3 g, 376 mmol) gota a gota a una solución del compuesto C-3 (88 g, 289 mmol) y CCl₄ (66,7 g, 434 mmol) en tolueno seco (500 ml) a -30 °C. La temperatura interna se elevó a -20 °C y el color de la solución de reacción cambió de incoloro a rojo. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante otras 2 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que aproximadamente el 50 % del material de partida permaneció y se formó una mancha nueva. La reacción se interrumpió con salmuera enfriada (300 ml) y se separó. La capa orgánica de color amarillo (-500 ml) se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ para proporcionar C-4 y se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 4: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-5)

A una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (44,4 g, 289 mmol) y KOH en polvo (19,5 g, 347 mmol) en tolueno seco (400 ml) se le añadió tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (TDA-1) (46,7 g, 144 mmol) (la suspensión se hizo casi transparente) y la temperatura interior se elevó a 35 °C. Se añadió una solución de A-4 en bruto (93,3 g, 288,9 mmol) en tolueno (500 ml) gota a gota sin enfriamiento (temperatura interior 35 °C). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que se formó una mancha nueva de absorción UV. La solución transparente de color rojo se inactivó con NH₄Cl ac. (300 ml). El exceso de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina precipitó. La mezcla se filtró. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad para proporcionar C-5 en bruto (156 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 40:1 a 20:1 para proporcionar A-5 (49 g, 38,5 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,41 (a, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,96-4,94 (m, 1H), 4,36-4,35 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H)

Etapa 5: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (C-6)

Se añadió Pd(PPh₃)₄ (5,15 g, 4,45 mmol) a una solución de C-5 (49 g, 111,36 mmol) en THF seco (500 ml). La suspensión se desgasificó con Ar cuatro veces. Se añadió una solución 1 M de dimetilcinc en tolueno (557 ml, 557 mmol) a la mezcla. La mezcla se desgasificó con Ar de nuevo cuatro veces. La solución amarilla se calentó a 70 °C durante 4 h, después se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1, 3:1) mostró que la mayoría del material de partida se consumió y el producto se lavó. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. enfriado (1000 ml) cuidadosamente. La mezcla se extrajo con EtOAc (800 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (60 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 4:1 para proporcionar C-6 (37 g, 79,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM [M+1] 420; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (d, 6H)

Etapa 6: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (C-7)

A una solución de C-6 (37 g, 88,2 mmol) en THF (370 ml) se le añadió solución 1 M de TBAF en THF (8,82 ml, 8,82 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante un fin de semana. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (40 g). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 3:1 a 1:3 para proporcionar C-7 (24,1 g, 89,2 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+1] 306; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,72 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,11 (a, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,00-3,79 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Etapa 7: Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (C-8)

A una solución de C-7 (24,1 g, 78,931 mmol) en MeCN (66 ml) se le añadió H₂O (66 ml), TEMPO (9,64 g, 61,7 mmol) y PhI(OAc)₂ (56,8 g, 150 mmol) en porciones a temperatura ambiente (25 °C) sin enfriamiento. La reacción fue

exotérmica. Después de agitar a temperatura ambiente (25 °C) durante 5 min, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 65 °C. La mezcla se agitó durante otros 10 min sin enfriamiento. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:2, CH₂Cl₂/MeOH/HOAc = 100:10:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente (25 °C) durante una noche. El líquido se vertió fuera. El residuo se trituró con TBME (400 ml). El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto C-8 (12 g, 47,6 %) en forma de un sólido de color blanco. El líquido se concentró al vacío para eliminar el MeCN. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con TBME (50 ml x 3). La capa acuosa se extrajo con EtOAc/THF (1:1, 100 ml x 4). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto C-8 (~80 % de pureza determinado por TLC, 3,6 g, 14,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM [M+1] 320; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (a, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,53 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)

Etapa 8: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-N-metoxi-N,2,2-trimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (C-9)

A una suspensión de C-8 (11,4 g, 35,702 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (5,22 g, 53,6 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) se le añadió DIPEA (13,8 g, 107 mmol), HOBt (5,31 g, 39,3 mmol) y EDC (7,53 g, 39,3 mmol) a 10 °C. Después de la adición de DIPEA, los sólidos se disolvieron. La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 24 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado y aclarado. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (300 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (13 g) en forma de una goma incolora. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 1:1 a 1:3 para proporcionar C-9 (11 g, 85 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+1] 363; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,55 (a, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,29 (a, 1H), 5,22-5,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

Etapa 9: Síntesis de (3,4-difluorofenil)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (C-10)

A una solución de C-9 (20,0 g, 55,2 mmol) en THF seco (800 ml) se le añadió bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (0,5 M en 2-Me-THF, 375 ml, 188 mmol) a 5 °C. La solución resultante de color amarillo se agitó a 5 °C durante 0,5 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. (500 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml). El extracto se lavó con salmuera (500 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto C-10 en bruto (27 g, >100 %) en forma de una goma de color amarillo, que se solidificó después de un periodo de reposo y se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 416; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,54-7,35 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,66-5,64 (m, 1H), 5,54 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

Etapa 10: Síntesis de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (C-11) y (3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (C-12)

A una solución de color amarillo claro de C-10 en bruto (172 g, -377,5 mmol) en EtOAc (1800 ml) se le añadió formiato de sodio ac. 2,5 M (6040 ml, 1,51 mol) a 20 °C. La mezcla se burbujeó con N₂ durante 1 h. Se añadió Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (2,5 g, 3,93 mmol) y se burbujeó con N₂ durante 5 min. La mezcla resultante de color amarillo se agitó a 20 °C durante un fin de semana. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayoría de material de partida se había consumido y se formó una mancha buena. La mezcla se separó y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (180 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 2:1. El eluyente se concentró al vacío hasta aproximadamente 200 ml, después se filtró. El sólido se secó al vacío para proporcionar C-11 (95 g, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo claro y C-13 (27 g, 17 %) un sólido de color amarillo claro.

C-11: CLEM [M+H] 418; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,27-7,13 (m, 3H), 6,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,92 (dd, J = 1,3, 6,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 2,81-2,72 (m, 3H), 1,60-1,52 (m, 3H), 1,33-1,24 (m, 3H)

C-13: CLEM [M+H] 418

Etapa 11: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (C-12)

A una suspensión de C-11 (14 g, 33,5 mmol) en H₂O (100 ml) se le añadió TFA (100 ml) a 0 °C. La solución de color rojo resultante se agitó a ta (25 °C) durante 1 h. La CLEM mostró que se consumió un 5 % del material de partida y se detectó un 93 % de producto. La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante otros 20 min. La mezcla se añadió a K₂CO₃ ac. al 20 % (800 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (200 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar C-12 (12,2 g, 96,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H] 378; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,46-7,31 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,30-4,22 (m, 2H), 2,76 (s, 3H)

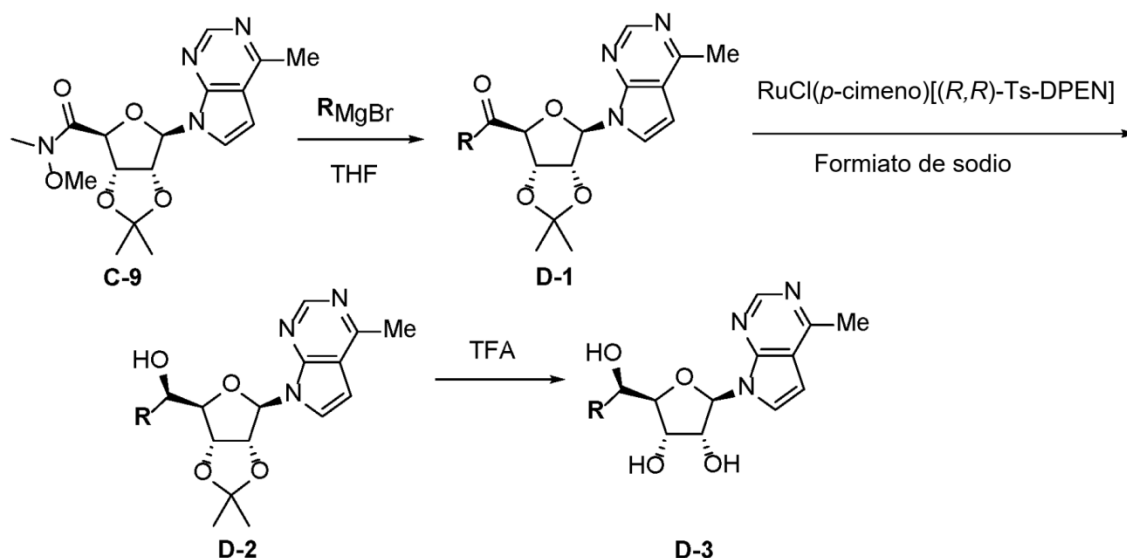
Aislamiento de (S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (SS-1)

C-12 (1 g, 2,4 mmol) se separó por cromatografía CFS quiral para dar **C-11** (386 mg, 39 %) y **SS-1** (494 mg, 49 %).

SS-1: CLEM [M+1] 418; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,21-7,11 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,56 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,30-5,20 (m, 2H), 4,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,40 (s, 3H)

Ejemplos 10-24

Esquema D:

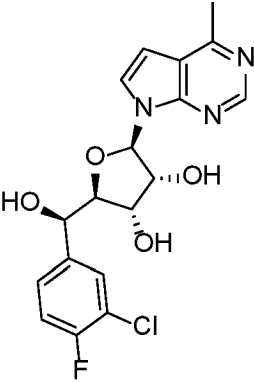
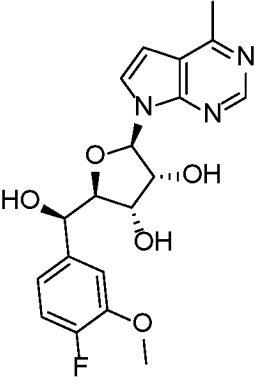
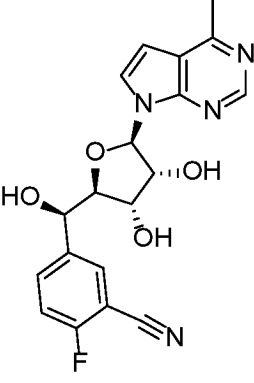
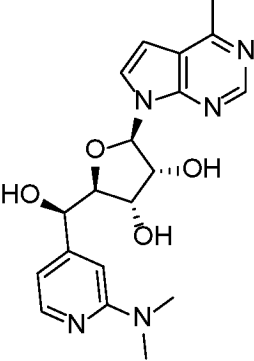


La síntesis de los **ejemplos 10-24** en el esquema D siguió procedimientos similares a los de las etapas 9-11 del ejemplo 9 (Esquema C) con el reactivo de Grignard apropiado.

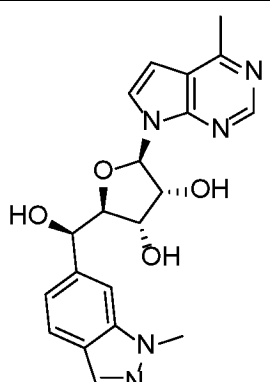
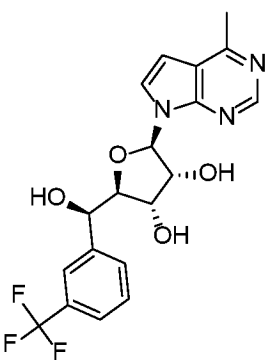
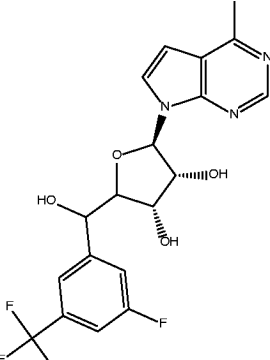
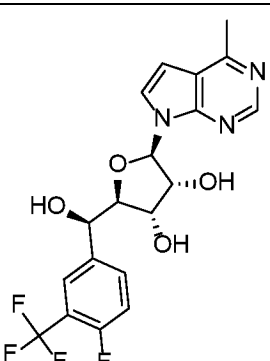
Los **ejemplos 10-11** usaron reactivos de Grignard disponibles en el mercado.

Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
10		374 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-metilfenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

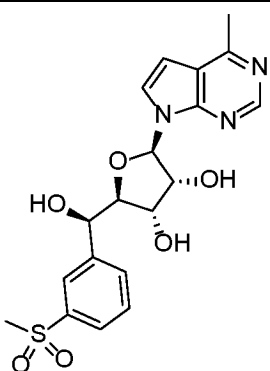
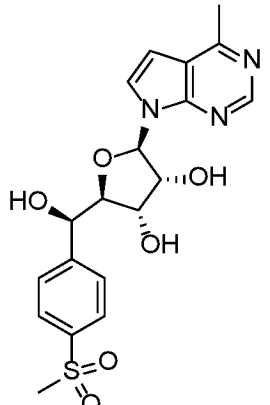
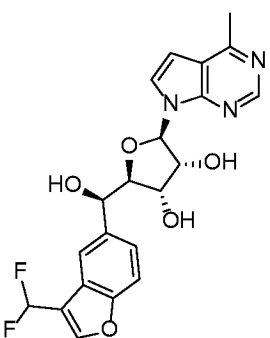
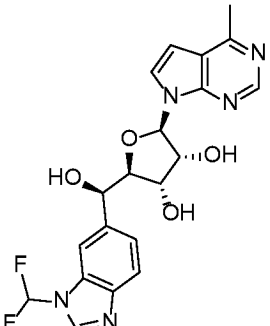
(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
11		394 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-cloro-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 2H), 2,75 (s, 3H)
12		390 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-metoxifenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 4,31-4,28 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,75 (s, 3H)
13		385 [M+1]	5-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,13-4,13 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,67 (s, 3H)
14		386 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(2-(dimetilamino)piridin-4-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,20-6,60 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,11-4,09 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,67 (s, 3H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
15		396 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,98-4,96 (m, 1H), 4,68-4,67 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)
16		410 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(3-(trifluorometil)fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,13 (a, 1H), 4,04 (d, 1H), 2,66 (s, 3H)
17		428 [M+1]	(3S,4R,5R)-2-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,98-4,95 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 3,68 (a, 1H), 2,66 (s, 3H)
18		428 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 2,66 (s, 3H)

(continuación)

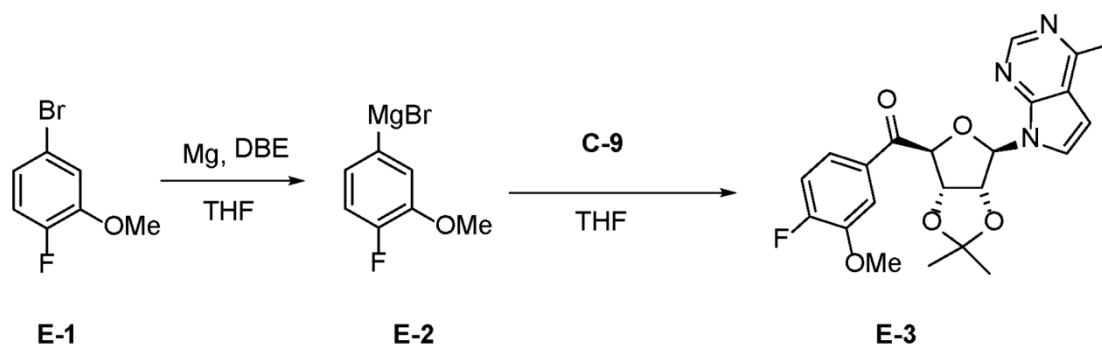
Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
19		442 [M+23]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(3-(metilsulfonyl)fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,16 (t, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,68 (3H)
20		420 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(4-(metilsulfonyl)fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,75 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,79 (t, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,83 (s, 3H)
21		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-(difluorometil)benzofuran-5-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82-7,93 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44-7,16 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,17-6,15 (m, 2H), 5,29 (d, 1H), 5,11 (a, 1H), 4,95-4,94 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,16 (a, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,67 (s, 3H)
22		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21-7,91 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 4,98-4,96 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 2,66 (s, 3H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
23		432 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(1-(difluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20-7,91 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,95-4,94 (m, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,17 (a, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,66 (s, 3H)
24		442 [M+23]	(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,98-4,96 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 3,53 (d, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,74 (s, 3H)

Para el **ejemplo 12**, el reactivo de Grignard se preparó a partir del arilbromuro y se usó directamente en la reacción siguiente con C-9 como se muestra en el esquema E.

Esquema E:



5 Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluoro-3-metoxifenil)metanona (E-3)

Etapa 1: Síntesis de bromuro de (4-fluoro-3-metoxifenil)magnesio (E-2)

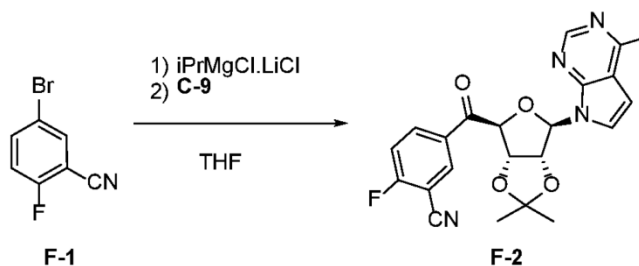
10 Se suspendieron virutas de Mg (593 mg, 24,4 mmol) en THF seco (10 ml). Se disolvieron 5-bromo-2-fluoroanisol (1 g, 4,877 mmol) y 1,2-dibromoetano (500 mg, 2,66 mmol) en THF seco (10 ml). La solución anterior se añadió a la suspensión de Mg a temperatura ambiente (25 °C) sin enfriamiento. Después de la adición, la reacción se calentó a un ligero reflujo con una pistola de calentamiento. La reacción se inició y se mantuvo a reflujo durante otras 0,5 h. Una alícuota se inactivó con acetona y la TLC (éter de petróleo/EtOAc) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla del compuesto E-2 (~ 0,244 M en THF) se usó directamente etapa en la siguiente.

15 Etapa 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluoro-3-metoxifenil)metanona (E-3)

15 A una solución del compuesto C-9 (200 mg, 0,552 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió un compuesto reactivo de Grignard E-2 (-0,244 M en THF, 20 ml, 4,88 mmol) a temperatura ambiente (25 °C). La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 0,5 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. (40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar (600 mg) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 3:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto E-3 (113 mg, 47,9 %) en forma de una goma incolora.

20 Para el **ejemplo 13**, el reactivo de Grignard se preparó a partir del arilbromuro y se usó directamente en la reacción siguiente con C-9 como se muestra en el esquema F.

Esquema F:

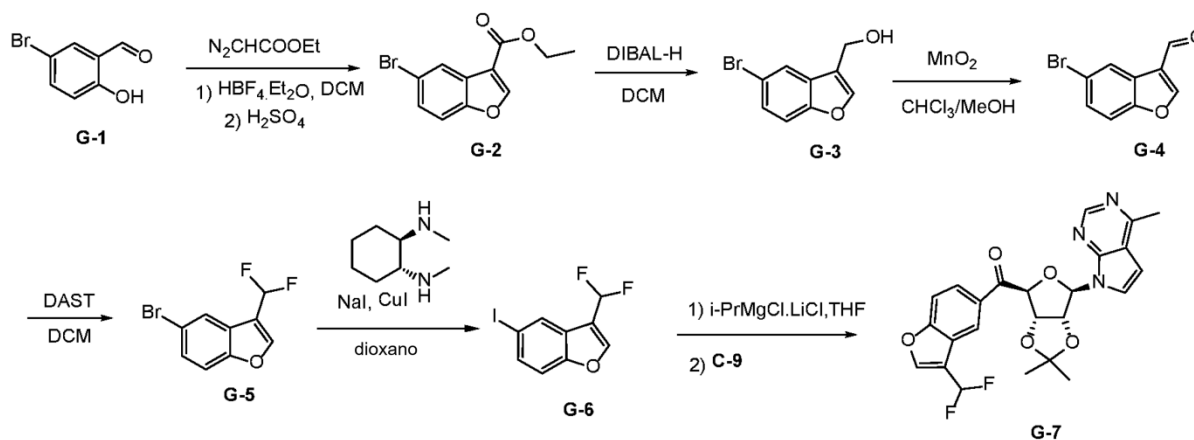


Síntesis de 5-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbonil)-2-fluorobenzonitrilo (F-2)

5 A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo (400 mg, 2,00 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (1,69 ml, 2,2 mmol) a -60 °C. La solución de color rojo resultante se agitó a -60 °C durante 5 min, después a 0 °C durante 15 min. Se añadió una solución de C-9 (150 mg, 0,414 mmol) en THF seco (1,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayoría del C-9 se consumió y se formó una mancha nueva. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (500 mg) en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 1:1 para proporcionar el compuesto F-2 (150 mg, 85,8 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM [M+1] 423

Para el **ejemplo 21**, el yoduro de arilo se preparó, se usó para preparar el reactivo de Grignard correspondiente y se hizo reaccionar con C-9 como se muestra en el esquema G.

Esquema G:



15 **Síntesis de (3-(difluorometil)benzofuran-5-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (G-7)**

Etapas 1: Síntesis de 5-bromobenzofuran-3-carboxilato de etilo (G-2)

20 A una solución de 5-bromosalicilaldehído (10 g, 49,747 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió HBF₄.Et₂O (806 mg, 4,97 mmol), seguido de una solución de N₂CH₂COOEt (9,08 g, 79,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) por debajo de 38 °C gota a gota cuidadosamente. Precaución: evolucionó gas. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 10 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8/1, 3/1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva. La mezcla se concentró al vacío a sequedad para proporcionar un aceite espeso de color amarillo. Al aceite resultante se le añadió H₂SO₄ conc. (5 ml) lentamente. La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 10 min. El color cambió a pardo. La mezcla se diluyó con DCM (100 ml). Se añadió NaHCO₃ (20 g) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1, 8/1) mostró que la mayoría del intermedio se consumió y se formó una mancha nueva. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y se concentró al vacío para proporcionar G-2 (14 g, > 99 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó después de un periodo de reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,24 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,43-4,38 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 3H)

Etapas 2: Síntesis de (5-bromobenzofuran-3-il)metanol (G-3)

A una solución de color amarillo de G-2 (13 g, 48,311 mmol) en CH_2Cl_2 seco (220 ml) se le añadió DIBAL-H 1 M en tolueno (116 ml, 116 mmol) a 5-10 °C. La solución de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 30 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8/1, 3/1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. (10 ml) a ta 10 °C cuidadosamente. A la mezcla se le añadió Na_2SO_4 y celite. Después de agitar durante 30 min, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar G-3 (6 g, 54,7 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Síntesis de 5-bromobenzofuran-3-carbaldehído (G-4)

A una solución de color amarillo de G-3 (5,8 g, 25,54 mmol) en $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (120 ml/12 ml) se le añadió MnO_2 (22,2 g, 255 mmol) a temperatura ambiente (25 °C). La suspensión de color negro se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que aproximadamente el 20 % del material de partida perduraba. La mezcla se calentó a reflujo durante otras 3 h, después se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar G-4 (5,1 g, 88,7 %) en forma de un sólido de color amarillo y se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 4: Síntesis de 5-bromo-3-(difluorometil)benzofurano (G-5)

A una solución de color amarillo de G-4 (5,1 g, 22,66 mmol) en CH_2Cl_2 seco (110 ml) se le añadió DAST (14,6 g, 90,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante el fin de semana. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1, 8/1) mostró que el material de partida perdurada y se formó una mancha buena. La mezcla se vertió en NaHCO_3 ac. (200 ml) y se filtró a través de celite. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (6 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 10 % para proporcionar G-5 (4 g, 71,4 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,87 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,01-6,73 (m, 1H)

Etapa 5: Síntesis de 3-(difluorometil)-5-yodobenzofurano (G-6)

Una mezcla de G-5 (1000 mg, 4,048 mmol), NaI (1,82 g, 12,1 mmol), CuI (77,1 mg, 0,405 mmol) y *trans-N,N*-dimetilciclohexano (115 mg, 0,810 mmol) en dioxano seco (12 ml) se purgó con Ar. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 24 h. La mezcla se vertió en agua/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 ml/10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 ml/5 ml) dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (1,4 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 50 % para proporcionar G-6 (1200 mg, 101 %) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,86 (t, 1H)

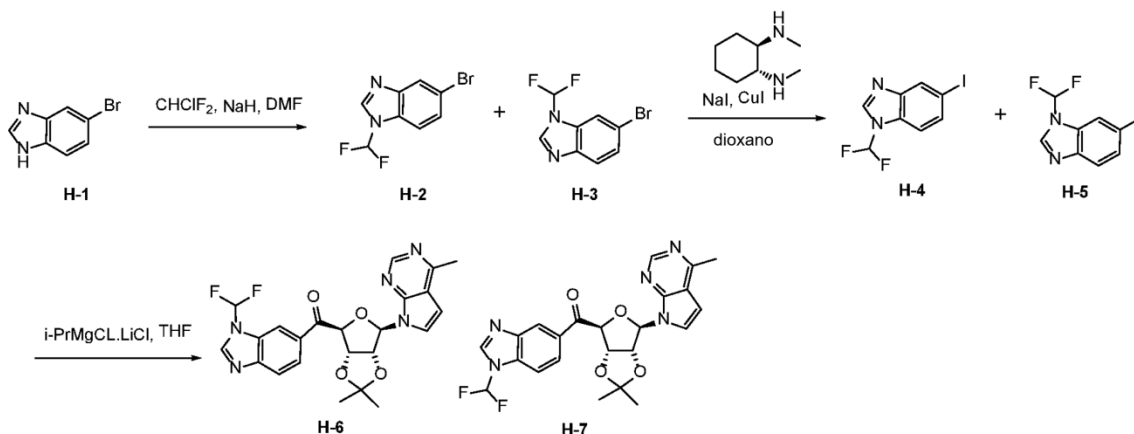
Etapa 6: Síntesis de (3-(difluorometil)benzofuran-5-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (G-7)

A una solución de G-6 (230 mg, 0,782 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió *i*-PrMgCl.LiCl 1,3 M (0,722 ml, 0,939 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 1 h. La mezcla cambió a amarillo claro. Se añadió una solución del compuesto C-9 (90 mg, 0,25 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min, después a 0 °C durante 30 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc=1/1) mostró que la mayoría del compuesto C-9 se consumió y se formó una mancha buena. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (300 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 100 % para proporcionar el compuesto G-7 (100 mg, 86 %) en forma de una goma incolora, que se solidificó después de un periodo de reposo.

Para los **ejemplos 14-20**, el arilbromuro apropiado se convirtió en el reactivo de Grignard de arilo mediante el yoduro de arilo y se hizo reaccionar con el compuesto C-9 para formar la aril cetona correspondiente de una manera similar a la de las etapas 5 y 6 del esquema G. Las aril cetonas resultantes se sometieron a reducción y desprotección de una manera similar a la de las etapas 10 y 11 del esquema C.

Para los **ejemplos 22 y 23**, el yoduro de arilo se preparó, se usó para hacer el reactivo de Grignard correspondiente y se hizo reaccionar con C-9 como se muestra en el esquema H.

Esquema H:


Etapas 1: Síntesis de 5-bromo-1-(difluorometil)-1H-benzimidazol (H-2) y 6-bromo-1-(difluorometil)-1H-benzimidazol (H-3)

5 A una suspensión de color rojo de 5-bromo-1H-benzimidazol (5000 mg, 25,38 mmol) y K_2CO_3 (14 g, 102 mmol) en DMF seca (80 ml) se burbujeó con CHClF_2 a 90 °C durante 20 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que quedaba mucho material de partida y se formó una mancha buena. La mezcla se burbujeó con CHClF_2 a 90 °C durante 1 h más. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con TBME (50 ml x 3). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (5,8 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage, columna de 120 g) eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 50 % para proporcionar una mezcla del compuesto H-2 y H-3 (5 g, 79,8 %) en forma de una goma de color amarillo, que se solidificó después de un periodo de reposo.

Etapas 2: Síntesis de 1-(difluorometil)-5-yodo-1H-benzimidazol (H-4) y 1-(difluorometil)-6-yodo-1H-benzimidazol (H-5)

15 Una mezcla del compuesto H-2 y H-3 (1000 mg, 4,048 mmol), NaI (1,82 g, 12,1 mmol), CuI (77,1 mg, 0,405 mmol) y trans-N,N'-demetilciclohexano (115 mg, 0,81 mmol) en dioxano seco (10 ml) se purgó con Ar. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. La CLEM mostró que la reacción fue completa y clara. La mezcla se vertió en agua/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 ml/10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 ml/5 ml) durante 2 veces, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (1,4 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 50 % para proporcionar los compuestos H-4 y H-5 (1000 mg, 84 %) en forma de una mezcla inseparable, que se solidificó después de un periodo de reposo.

Etapas 3: Síntesis de (1-(difluorometil)-1H-benzimidazol-6-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (H-6) y (1-(difluorometil)-1H-benzimidazol-5-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (H-7)

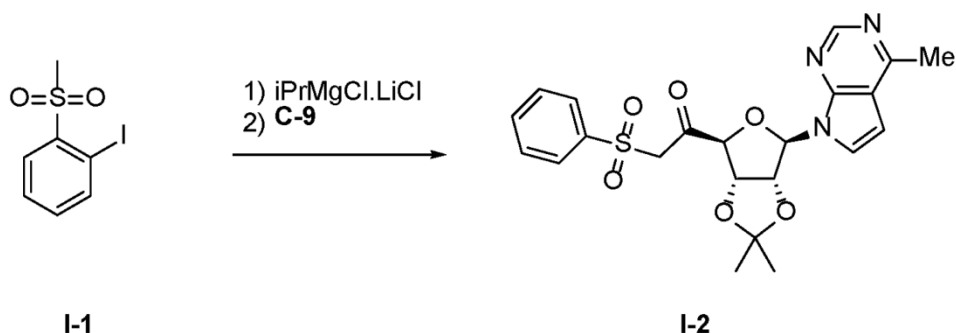
25 a una solución de color rojo de los compuestos H-4 y H-5 (230 mg, 0,782 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió *i*-PrMgCl.LiCl 1,3 M (0,722 ml, 0,939 mmol) a -60 °C. La mezcla de color rojo se agitó a -30 °C durante 1 h. Se añadió una solución que contenía C-9 (100 mg, 0,276 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min, después a 0 °C durante 30 min. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (300 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EA en PE del 0 al 100 % para proporcionar los compuestos H-6 y H-7 (100 mg, 77,2 %) en forma de una goma incolora. Esta mezcla se purificó por CFS para proporcionar el compuesto G-6 (13 mg) y el compuesto G-7 (53 mg). CLEM $[\text{M}+1]$ 470

35 **Compuesto H-6:** RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47-7,18 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,42-6,39 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 5,52-5,49 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

40 **Compuesto H-7:** RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,53 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31-7,16 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,77-5,76 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,47 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

Para los ejemplos 24, se usó el yoduro de arilo y se hizo reaccionar con C-9 como se muestra en el esquema I.

Esquema I:



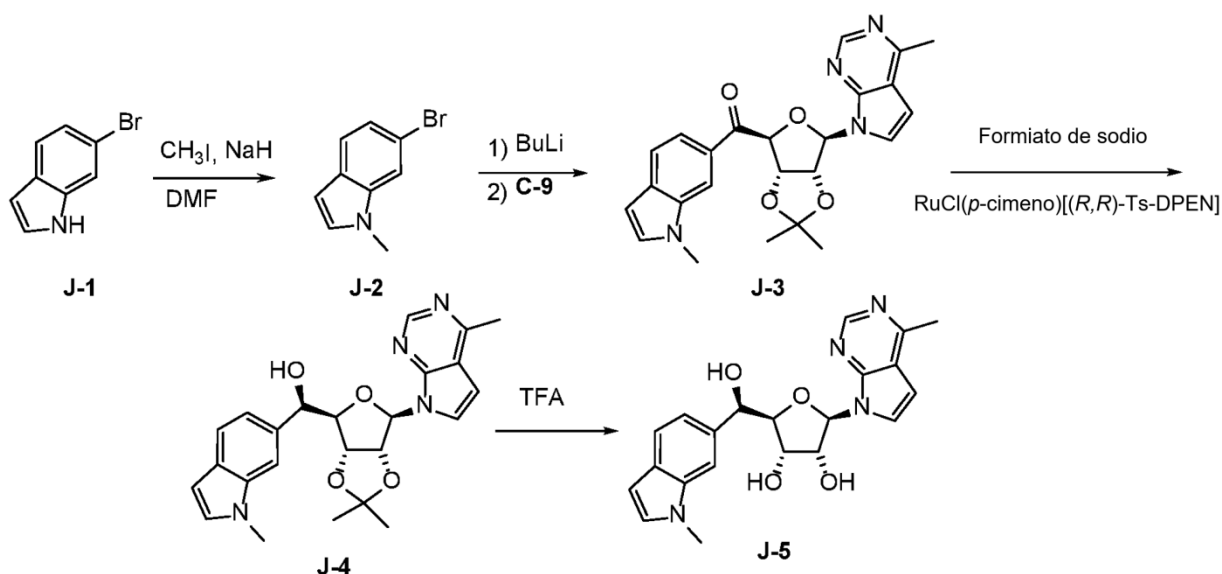
Síntesis de 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2-(fenilsulfonil)etan-1-ona (I-2)

5 A una solución de 1-yodo-2-(metilsulfonil)benceno (400 mg, 1,42 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió i-PrMgCl.LiCl 1,3 M (1,48 ml, 1,9 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 1 h. La mezcla se tornó de color amarillo. Se añadió una solución del compuesto C-9 (200 mg, 0,552 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min, después a 0 °C durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se completó y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (370 mg). El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0-100 % para proporcionar el compuesto I-2 (100 mg, 39,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM [M+1] 458

El compuesto I-2 se sometió a reducción y desprotección de una manera similar a la de las etapas 10 y 11 del esquema C para dar (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-(fenilsulfonil)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (**Ejemplo 24**).

15 **Ejemplo 25 (Esquema J) (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-indol-6-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (J-5)**

Esquema J:



Etapas 1: Síntesis de 6-bromo-1-metil-1H-indol (J-2)

20 A una suspensión de NaH al 60 % (3,61 g, 90,3 mmol) en DMF seca (150 ml) se le añadió 6-bromoindol (11,8 g, 60,191 mmol) a 0 °C en porciones. Precaución: evolucionó gas. La temperatura interna se elevó a 7 °C. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C. La suspensión de color rojo resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió CH₃I (3,26 g, 23 mmol) gota a gota a 0 °C-5 °C. La suspensión de reacción se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 2 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8/1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo con éter de petróleo (100 ml x 3).

El extracto se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío a sequedad para proporcionar producto en bruto (15 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 10 % para proporcionar J-2 (10 g, 79,1 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,49-7,47 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 3,76 (s, 3H).

5 **Etap 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1-metil-1H-indol-6-il)metanona**

A una solución incolora de J-2 (700 mg, 3,33 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió n-BuLi 2,5 M (1,5 ml, 3,8 mmol) a -60 – -55 °C durante 5 min. Al final de la adición, se formó mucho sólido y el color cambió al amarillo. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a -65 °C durante 1 h. Se añadió una solución del compuesto C-9 (220 mg, 0,607 mmol) en THF seco (2 ml) a -65 °C durante 5 min. La suspensión resultante cambió a una solución de color amarillo y se agitó a -65 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La reacción se vertió en NH_4Cl ac. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (1 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 100 % (columna de 10 g) para proporcionar J-3 (200 mg, 76,2 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+H] 433

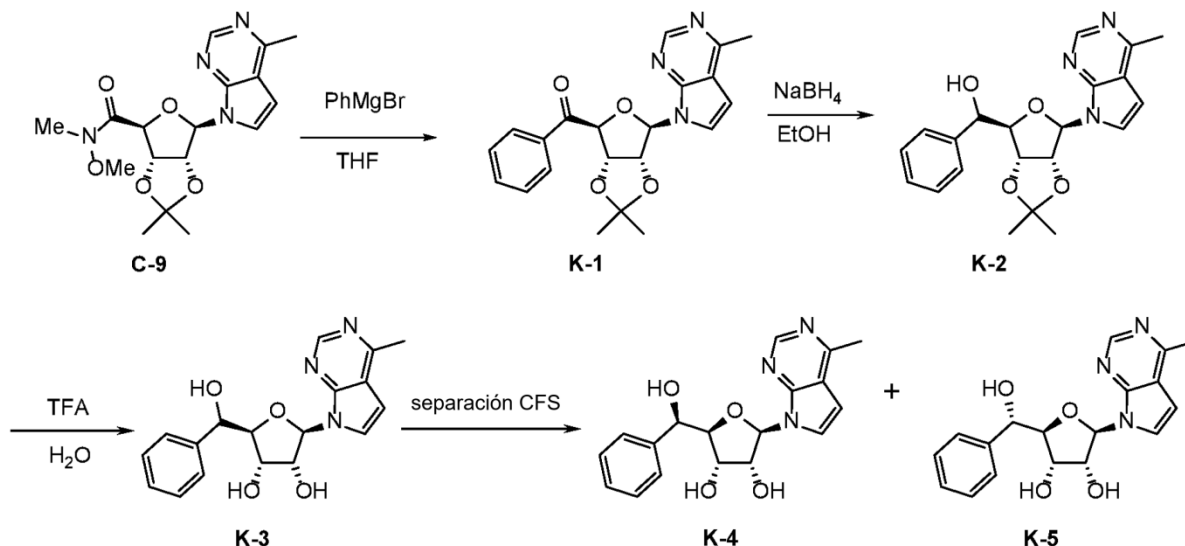
El compuesto J-3 se sometió a reducción y desprotección de una manera similar a la de las etapas 10 y 11 del esquema C para dar (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-indazol-6-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (**Ejemplo 25**).

20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,98-4,96 (m, 1H), 4,68-4,67 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

Ejemplo 26 (Esquema K) - (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-4)

25 **Ejemplo 27 (Esquema K) - (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-5)**

Esquema K:



Etap 1: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanona (K-1)

30 A una solución de C-9 (740 mg, 2,04 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió PhMgBr (3 M en Et_2O , 6,81 ml, 20,4 mmol) a -5 – 0 °C. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a -5 °C durante 0,5 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva. La mezcla se vertió en NH_4Cl ac. (60 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (1,5 g) en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 100 % para proporcionar K-1 (750 mg, 96,8 %) en forma de una goma de color amarillo.

Etapas 2: Síntesis de (S)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanol (K-2)

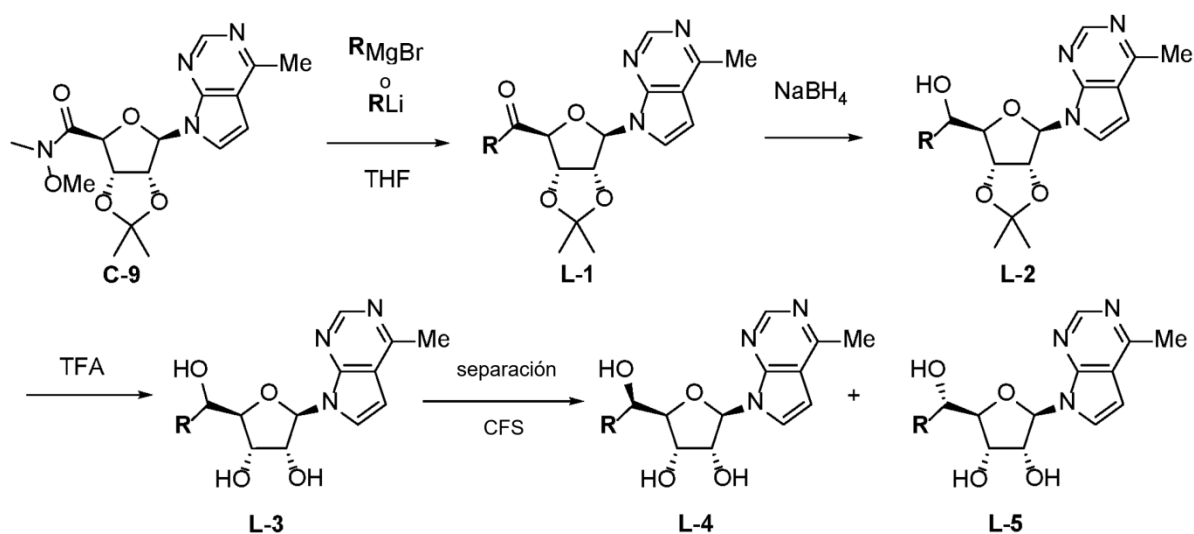
5 A una solución de K-1 (90 mg, 0,25 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió NaBH₄ (40 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:2) mostró que la reacción fue completa y clara. La mezcla se concentró al vacío a sequedad para proporcionar K-2 (100 mg, >100 %) que se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapas 3 y 4: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-4) y (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (K-5)

10 A una suspensión de K-2 (100 mg, 0,262 mmol) en H₂O (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y se detectó un 95 % de producto. La mezcla se añadió a K₂CO₃ ac. al 10 % (40 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar K-3 en bruto (100 mg). El K-3 en bruto se purificó por CFS para proporcionar K-4 (10 mg, 12 %) y K-5 (58 mg, 66 %).

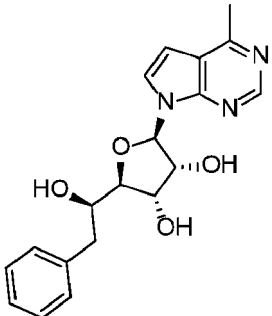
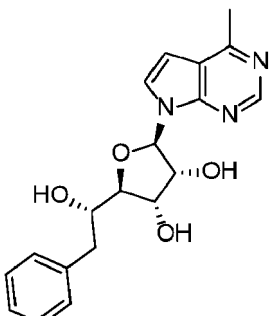
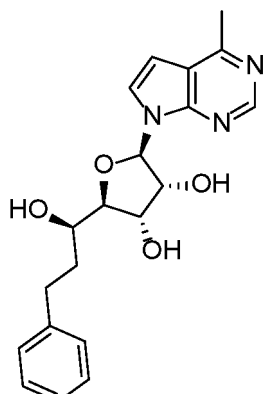
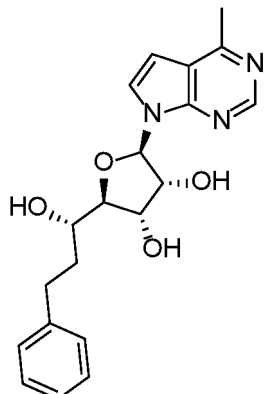
Ejemplo 26 (K-4): CLEM [M+23] 364; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29-7,22 (m, J = 7,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,78-4,73 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 2,74 (s, 3H)

20 **Ejemplo 27 (K-5):** CLEM [M+23] 364; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,68 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,30 (a, 1H), 2,76 (s, 3H)

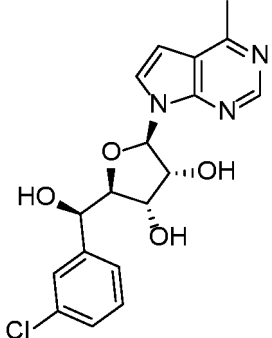
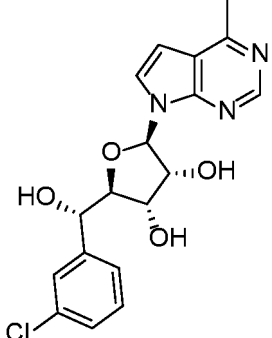
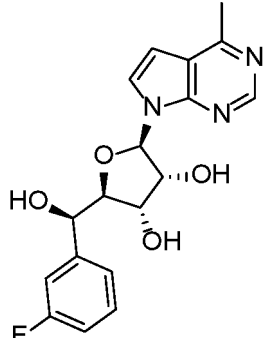
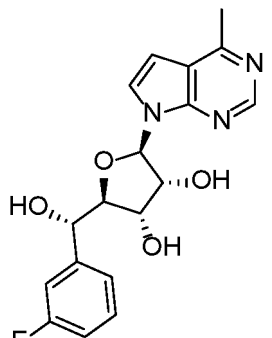
Ejemplos 28-43**Esquema L:**

25 La síntesis de los **ejemplos 28-55** en el esquema L siguió procedimientos similares a los de las etapas 1-4 de los ejemplos 26 y 27 (Esquema K) con el reactivo de Grignard apropiado.

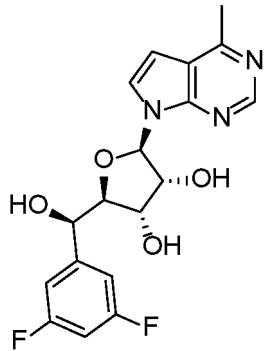
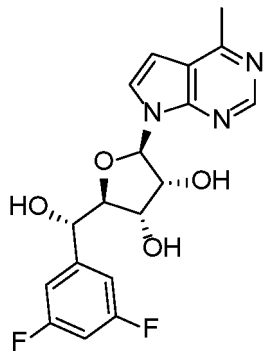
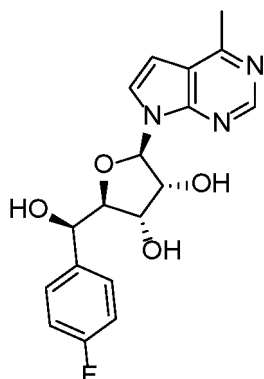
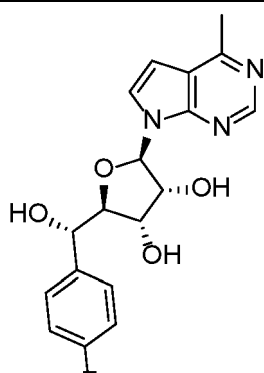
Los **ejemplos 28-49** usaron reactivos de Grignard disponibles en el mercado.

<p>28 R = Bn (L-4)</p>		<p>356 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-feniletil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,31-7,30 (m, 4H), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,77-4,74 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,75 (s, 3H)</p>
<p>29 R = Bn (L-5)</p>		<p>356 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-2-feniletil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,31-7,20 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 2,90 (d, 2H), 2,77 (s, 3H)</p>
<p>30 R = PhCH₂CH₂ (L-4)</p>		<p>392 [M+23]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29-7,23 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H)</p>
<p>31 R = PhCH₂CH₂ (L-4)</p>		<p>392 [M+23]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-3-fenilpropil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,27-20 (m, 4H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 1H), 3,76-3,75 (m, 1H), 2,83-2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,75-2,72 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H)</p>

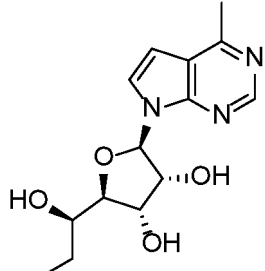
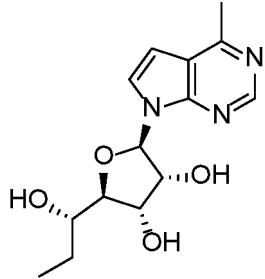
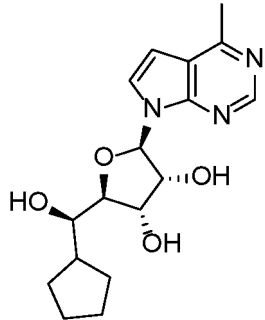
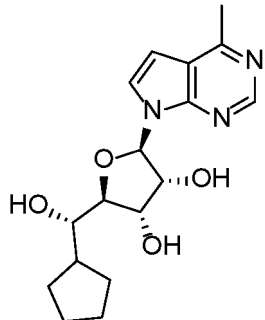
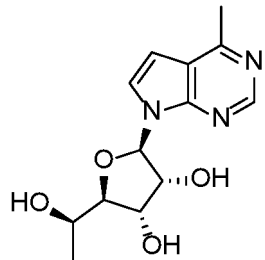
(continuación)

<p>32 R = 3-Cl-Ph (L-4)</p>		<p>376 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,29-7,28 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,17 (d, 2H), 5,32 (a, 1H), 5,18 (a, 1H), 4,81 (a, 1H), 4,59 (a, 1H), 4,11 (a, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,66 (s, 3H)</p>
<p>33 R = 3-Cl-Ph (L-5)</p>		<p>376 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,18 (a, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,61-4,59 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,27-4,26 (m, 1H), 2,74 (s, 3H)</p>
<p>34 R = 3-F-Ph (L-4)</p>		<p>360 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,17-6,15 (m, 2H), 5,30 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,82 (a, 1H), 4,60-4,59 (m, 1H), 4,11 (a, 1H), 4,05-4,02 (m, 1H), 2,67 (s, 3H)</p>
<p>35 R = 3-F-Ph (L-5)</p>		<p>360 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,65-4,64 (m, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 2,76 (s, 3H)</p>

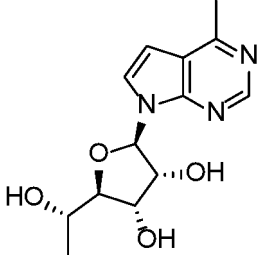
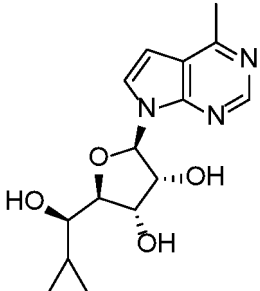
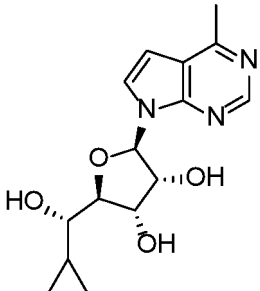
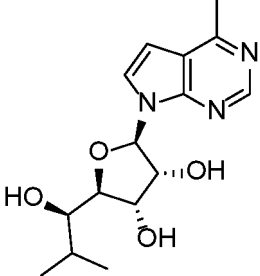
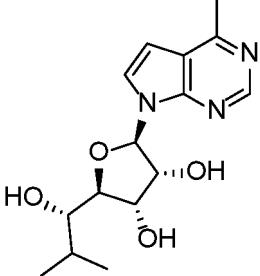
(continuación)

<p>36 R = 3,5-diF-Ph (L-4)</p>		<p>378 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 Hz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,27 (a, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,34 (a, 1H), 5,20 (a, 1H), 4,83 (a, 1H), 4,58 (a, 1H), 4,11 (a, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,67 (s, 3H)</p>
<p>37 R = 3,5-diF-Ph (L-5)</p>		<p>378 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,5-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 Hz, MeOD) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,80-6,76 (m, 2H), 6,21 (d, 1H), 4,96 (a, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 4,29 (a, 1H), 2,75 (s, 3H)</p>
<p>38 R = 4-F-Ph (L-4)</p>		<p>360 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,7, 8,6 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,13 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,04-3,97 (m, J = 5,0 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H)</p>
<p>39 R = 4-F-Ph (L-5)</p>		<p>360 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,65-4,64 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,27-4,26 (m, 1H), 2,75 (s, 3H)</p>

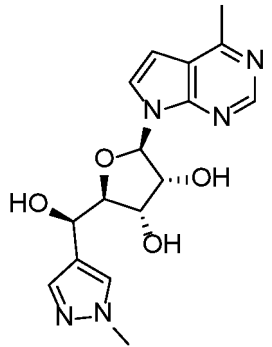
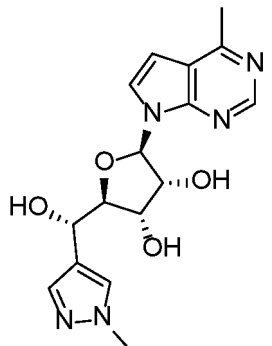
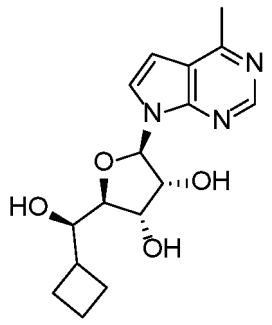
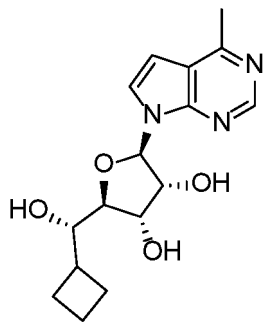
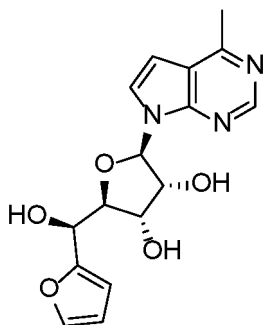
(continuación)

<p>40 R = Et (L-4)</p>		<p>294 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxiopropil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,70-4,73 (m, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 3H)</p>
<p>41 R = Et (L-5)</p>		<p>294 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxiopropil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 3H).</p>
<p>42 R = ciclopentilo (L-4)</p>		<p>334 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ciclopentil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,73 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,61-1,45 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 1H)</p>
<p>43 R = ciclopentilo (L-5)</p>		<p>334 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ciclopentil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,48 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,11-2,09 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 1H), 1,74-1,44 (m, 6H), 1,30-1,26 (m, 1H)</p>
<p>44 R = Me (L-4)</p>		<p>280 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,77-7,76 (d, 1H), 6,77-6,76 (d, 1H), 6,14-6,12 (d, 1H), 5,28-5,18 (m, 3H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,10-1,08 (d, 3H)</p>

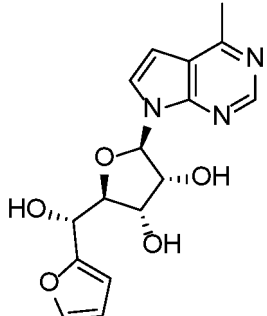
(continuación)

<p>45 R = Me (L-5)</p>		<p>280 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-etil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,85-7,84 (d, 1H), 6,77-6,76 (d, 1H), 6,19-6,17 (d, 1H), 5,32-5,30 (m, 1H), 5,11-5,06 (m, 2H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,12-1,11 (d, 3H)</p>
<p>46 R = ciclopropilo (L-4)</p>		<p>306 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ciclopropil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,47-4,46 (m, 1H), 4,21-4,20 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,03-1,00 (m, 1H), 0,63-0,58 (m, 2H), 0,45-0,44 (m, 1), 0,35-0,34 (m, 1H)</p>
<p>47 R = ciclopropilo (L-5)</p>		<p>306 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ciclopropil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,57-0,52 (m, 2H), 0,41-0,40 (m, 1H), 0,30-0,28 (m, 1H).</p>
<p>48 R = isopropilo (L-4)</p>		<p>308 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,22-4,21 (m, 1H), 3,52-3,50 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,87-1,82 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 1,03 (d, 3H)</p>
<p>49 R = isopropilo (L-5)</p>		<p>308 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi-2-metil propil)-5-(4-metil-7H-pirroló[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,86-1,79 (m, 1H), 1,07 (d, 3H), 0,96 (d, 3H)</p>

(continuación)

<p>50 R = N-Me-4- pirazol (L-4)</p>		<p>345 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (s, 3H)</p>
<p>51 R = N-Me- 4-pirazol (L-5)</p>		<p>345 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 5,37 (a, 1H), 5,24 (a, 1H), 4,74 (a, 1H), 4,39-4,83 (a, 1H), 4,13 (a, 1H), 4,04-4,03 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)</p>
<p>52 R = ciclobutilo (L-4)</p>		<p>320 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-ciclobutil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,67-4,64 (m, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,06-4,05 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 6H)</p>
<p>53 R = ciclobutilo (L-5)</p>		<p>320 [M+1]</p>	<p>(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-ciclobutil(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 3,99-3,98 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,54-2,52 (m, 1H), 2,05-1,86 (m, 6H)</p>
<p>54 R = 2-furano (L-4)</p>		<p>354 [M+23]</p>	<p>(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-furan-2-il(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,22 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,78-4,75 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 2,76 (s, 3H)</p>

(continuación)

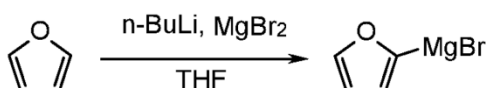
<p>55 R = 2-furano (L-5)</p>		<p>354 [M+23]</p>	<p>(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-furan-2-il(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,38 (s, 2H), 6,23 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 4,42-4,41 (m, 1H), 4,39-4,38 (m, 1H), 2,74 (s, 3H)</p>
--	---	-----------------------	---

5 Para los **ejemplos 50-53**, se preparó el reactivo de Grignard a partir del bromuro de arilo o alquilo apropiado de una manera similar a la de la etapa 1 en el esquema E (Ejemplo 12). Este material se usó directamente con el compuesto C-9 para generar la cetona de una manera similar a la de la etapa 1 del esquema K. La posterior reducción con NaBH₄, desprotección con TFA separación quiral final mediante CFS se hicieron de una manera similar a la de las etapas 2-4 en el esquema K para dar los compuestos finales **Ejemplos 50, 51, 52 y 53**.

Ejemplos 54 y 55

La preparación del reactivo de Grignard se describe en el esquema M.

Esquema M:



Etapa 1: Síntesis de bromuro de furano-2-ilmagnesio

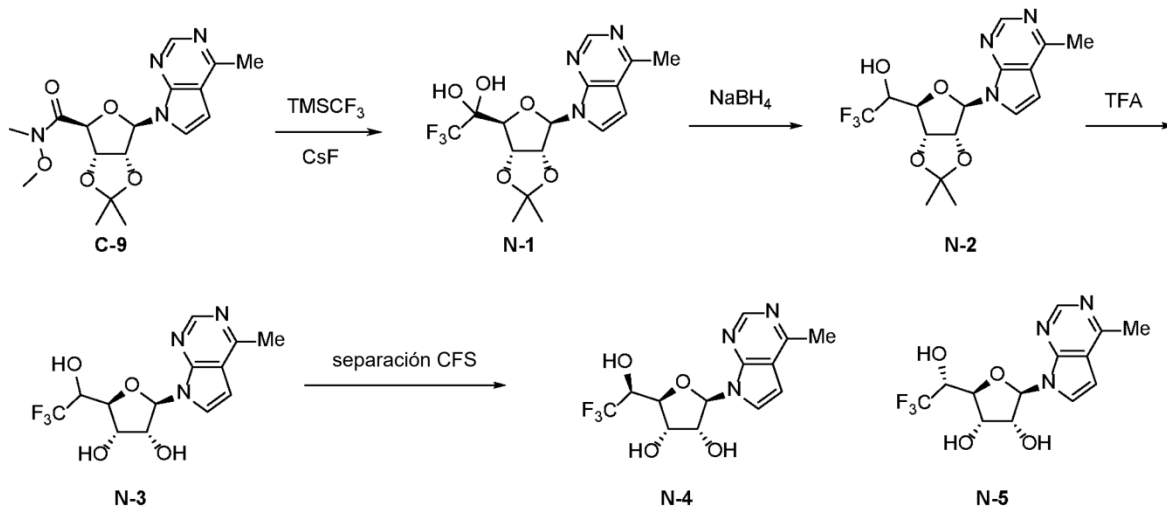
10 A una solución de furano (0,4 ml, 5,52 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió n-BuLi 2,5 M (2,21 ml, 5,52 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MgBr₂ (1,3 g, 7,06 mmol) en una porción. La temperatura se elevó a 15 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min y se formó mucho sólido. La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente.

15 El reactivo de Grignard se usó directamente con el compuesto C-9 para generar la aril cetona de una manera similar a la de la etapa 1 del esquema K. La posterior reducción con NaBH₄, desprotección con TFA y separación quiral final mediante CFS se hicieron de una manera similar a la de las etapas 2-4 en el esquema K para dar los compuestos finales **Ejemplos 54 y 55**.

Ejemplo 56 (Esquema N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-4)

20 **Ejemplo 57 (Esquema N) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-5)**

Esquema N:

**Etapas 1: Síntesis de 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1,1-diol (N-1)**

Se añadió CsF (21,8 mg, 0,143 mmol) a un recipiente de reacción seco purgado con N_2 . Se añadió una solución de C-9 (260 mg, 0,717 mmol) en tolueno (1,43 ml) al recipiente. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió TMSCF_3 (408 mg, 2,87 mmol) gota a gota en la mezcla de reacción durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante 20 h. La TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$, UV activa) mostró la finalización de la reacción y que se formó una mancha nueva. Se añadió MeOH (2 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se hizo transparente. Y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se añadió a una solución de KHSO_4 ac. (100 mg/10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar el N-1 en bruto (150 mg, 53,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. (Ref. Leadbeater, N. y col., Chem. Commun., 2012, 48, 9610-9612.)

Etapas 2: Síntesis de 1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol (N-2)

Se disolvió N-1 (150 mg, 0,385 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió NaBH_4 (79,2 mg, 1,93 mmol) a la mezcla anterior en dos porciones en un baño de hielo, en el que tuvo lugar evolución de gas. La solución de color amarillo claro se agitó a 25°C durante 2 h. La TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$, UV activa) mostró que la reacción había terminado, la TLC (éter de petróleo/EtOAc = 2:1, UV activa) mostró que se formaron dos manchas principales. La mezcla se filtró para eliminar el disolvente. El residuo se extrajo con EtOAc (10 ml x 2) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó para dar el producto en bruto N-2 (120 mg, 83,4 %).

Etapas 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-3)

A una suspensión de N-2 (120 mg, 0,321 mmol) en H_2O (10 ml) se le añadió TFA (5 ml) a 0°C . La solución de color amarillo claro resultante se agitó a 25°C durante 1 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó un pico principal. La mezcla se añadió a K_2CO_3 ac. al 10 % (5 ml) a 0°C (el pH de la reacción pasó a 7-9). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (20 ml) se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (120 mg), que se purificó por Biotage, eluyendo con DCM/MeOH del 0 % al 10 % para dar N-3 (60 mg, 56 %).

Etapas 4: Separación de los diastereómeros usando CFS

Se separó N-3 mediante CFS. Dos de las partes deseadas se evaporaron y liofilizaron por separado para dar N-4 (6,9 mg, 12,8 %) en forma de un sólido de color blanco y N-5 (8,9 mg, 16,6 %) en forma de un sólido de color blanco. Condiciones de la CFS: Columna, AD (250*30 mm 5 μm); Fase móvil: EtOH al 20 % + $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$, 60 ml/min, 220 nm de agua.

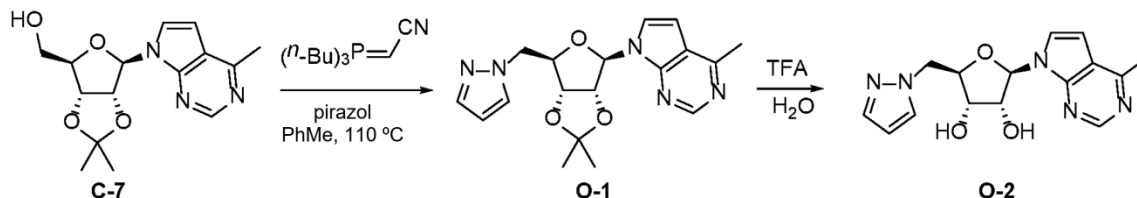
(2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N-4): CLEM [M+1] 334; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,76-7,75 (d, 1H), 6,91 (a, 1H), 6,80-6,79 (d, 1H), 6,24-6,22 (d, 1H), 5,43-5,37 (m, 2H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 4,03-4,03 (d, 1H), 2,66 (s, 3H)

(2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-

diol (N-5): CLEM [M+1] 334; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,80-7,79 (d, 1H), 7,02-7,00 (d, 1H), 6,77-6,76 (d, 1H), 6,21-6,20 (d, 1H), 5,50-5,36 (m, 2H), 4,41-4,17 (m, 4H), 2,66 (s, 3H)

Ejemplo 58 (Esquema O) (2R,3S,4R,5R)-2-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (O-2)

Esquema O:



5

Etapas 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1H-pirazol-1-il)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (O-1)

A un recipiente de microondas secado al horno, enfriado en una corriente de argón y equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió pirazol (49,1 mg, 0,721 mmol). El recipiente se cerró herméticamente con un tapón de teflón y se añadió C-7 (200 mg, 0,655 mmol) en forma de una solución en tolueno (7 ml, 0,09 M) seguido de la adición de cianometiltributilfosforano (174 mg, 0,721 mmol). El recipiente se puso en un bloque de calentamiento y se agitó a 90 °C durante 16 h. El recipiente se retiró del bloque de calentamiento y se dejó enfriar a ta. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 g SiO₂, Biotage, hetp. al 100 % a EtOAc al 100 %) para proporcionar el compuesto O-1 (116 mg, 50 %) en forma de una goma de color pardo oscuro. TLC (EtOAc al 100 %): R_f = 0,35; CLEM [M+H] 356; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,02 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 6,31 (s a, 1H), 6,25 (s a, 1H), 5,21 (dd, J = 3,67, 6,36 Hz, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,59 (dd, J = 4,50, 8,70 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 4,65 Hz, 2H), 2,89 (s a, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

10

15

Etapas 2: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (O-2)

20

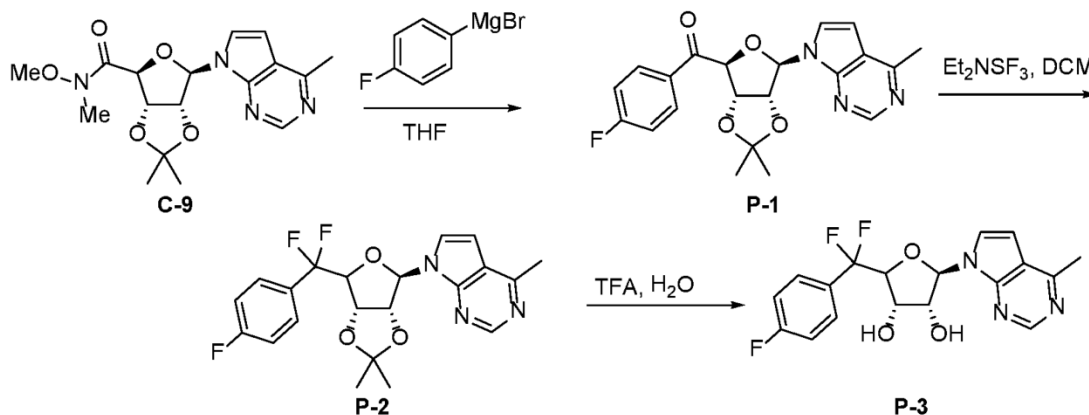
A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía O-1 (116 mg, 0,326 mmol), se le añadió agua (1 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío. El residuo de color pardo se recogió en metanol (5 ml) y volvió a concentrar al vacío. Este procedimiento se repitió 3 veces más. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna ZymorSpher 4-pyridine 150x21,2 mm con MeOH al 15-23 % a 3%/min, 10 MPa, 58 ml/min.) para proporcionar el compuesto O-2 (62,2 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H] 316; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,71 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 2,08 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 4,65 Hz, 1H), 4,82 (s a, 2H), 4,47-4,59 (m, 2H), 4,27-4,38 (m, 3H), 2,71 (s, 3H).

25

30

Ejemplo 59 (Esquema P) (3S,4R,5R)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (P-3)

Esquema P:



Etapas 1: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-

d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (P-1)

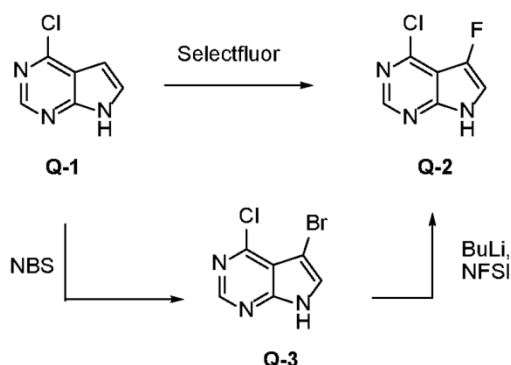
A una solución del compuesto C-9 (800 mg, 2,21 mmol) en THF seco (30 ml) se le añadió bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (24,3 ml, 24,3 mmol) a 0 °C. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:2) mostró que se completó la reacción y que se formó una mancha buena. La mezcla se añadió a NH₄Cl ac. (100 ml) gota a gota. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (1,2 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-100 % para proporcionar el compuesto P-1 (820 mg, 93,5 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, que se solidificó después de un periodo de reposo. CLEM [M+1] 398

Etapa 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6aS)-6-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (P-2)

A un recipiente de teflón, equipado con una barra de agitación magnética, se le añadió P-1 (143 mg, 0,360 mmol) y DCM seguido de la adición gota a gota de trifluoruro de dietilaminoazufre (150 µl, 1,14 mmol). La reacción se agitó a ta durante 48 h. La reacción se interrumpió con agua, se transfirió a un embudo de decantación con DCM y se diluyó con más agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g SiO₂, Isco, hept. al 100 % a EtOAc al 100 %, fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto P-2 (24,9 mg, 16 %) en forma de una goma de color pardo oscuro. CLEM [M+H] 420; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,75 (s a, 1H), 7,41 (dd, J = 5,26, 8,44 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 6,65 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 5,21 (ddd, J = 3,30, 6,36, 18,10 Hz, 2H), 4,57 (ddd, J = 3,18, 5,62, 17,61 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Etapa 3: Síntesis de (3S,4R,5R)-2-(difluoro(4-fluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (P-3)

A un recipiente de centelleo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía P-2 (47,2 mg, 0,113 mmol), se le añadió agua (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en metanol (5 ml) y se volvió a concentrar al vacío. Este procedimiento se repitió 3 veces más. El residuo se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna Nacalai Cosmosil 3-Hidroxyphenyl enlazada 20x150 mm con MeOH al 10-18 % a 3 %/min, 10 MPa, 58 ml/min.) para proporcionar el compuesto P-3 (21,2 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H] 380; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,65 (s, 3H) 4,36 (s a, 1H) 4,39-4,53 (m, 2H) 5,59 (d, J = 6,48 Hz, 1H) 5,64 (d, J = 5,01 Hz, 1H) 6,28 (d, J = 6,72 Hz, 1H) 6,80 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 7,27 (t, J = 8,62 Hz, 2H) 7,49 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 7,57 (dd, J = 7,95, 5,62 Hz, 2H) 8,64 (s, 1H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -110,54 (s a, 1F) -106,97 (d, J = 258,64 Hz, 1F) -100,57 (d, J = 254,06 Hz, 1F).

Ejemplo 60 (Esquema R) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (R-8)**Esquema Q:****Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-2)**

La solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina Q-1 (10 g, 65,1 mmol) y Selectfluor (27,7 g, 78,1 mmol) en CH₃CN (500 ml) y AcOH (100 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. (La reacción se realizó cuatro veces, 10 g de Q-1 en cada recipiente). La solución de reacción pasó de incolora a de color negro. La TLC (CH₂Cl₂/CH₃OH = 20:1) mostró que quedaba el 20 % del material de partida y después la solución de reacción se concentró para dar un sólido en bruto. El sólido se disolvió en EtOAc (1 l), se lavó con H₂O (300 ml x 2). La capa orgánica se concentró para dar Q-2 (7 g) en forma de un sólido de color pardo. El lote combinado de los cuatro lotes se purificó por CLAP prep. (ácido fórmico

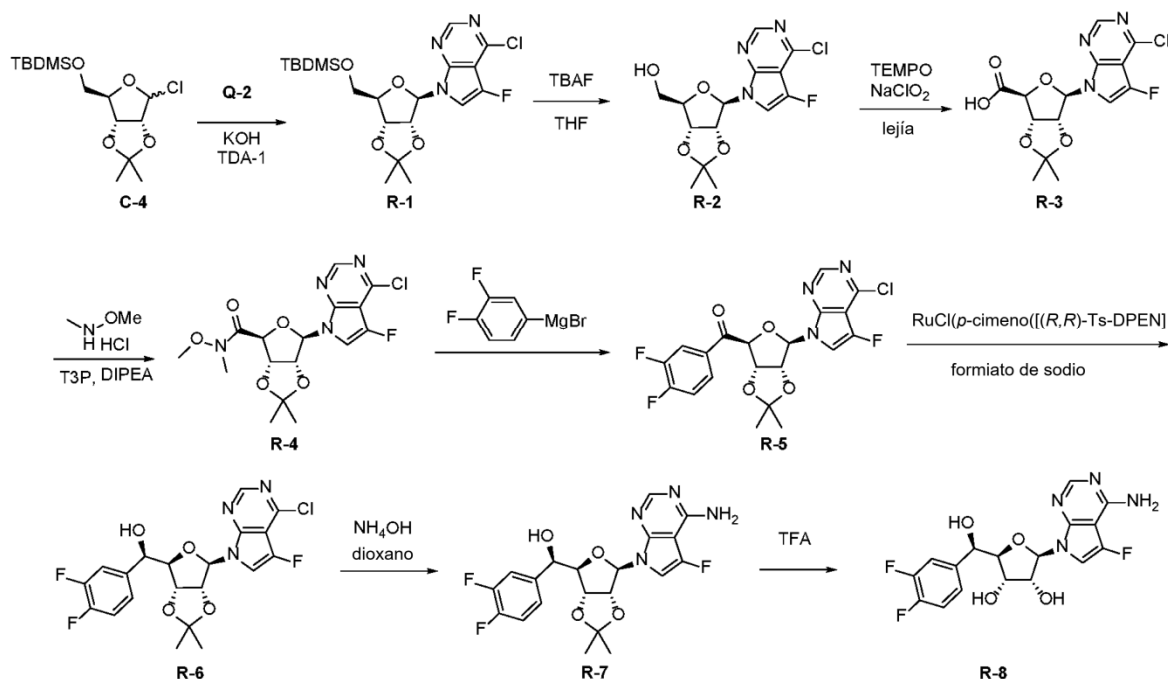
al 0,225 %/acetonitrilo) para dar Q-2 (11,6 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 172; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,47 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,72 (d, 1H)

Procedimiento alternativo para Q-2

5 **Etapa 1:** A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina Q-1 (870 mg, 5,67 mmol) en DMF (14,2 ml, 0,4 M) se le añadió NBS (1,1 g, 6,23 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó una noche durante 16 h. La CLEM mostró que se consumió el material de partida y que se formó producto. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ ac. sat., después se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido de color pardo oscuro. El sólido se suspendió en CH₂Cl₂, después se cargó en un cartucho de carga sólida de ISCO de 12 g y se purificó EtOAc al 0-50 %/heptano para dar 204 mg en forma de un sólido de color castaño claro. El sólido de color pardo claro insoluble era también el producto y se secó para dar 839 mg en forma de un sólido de color pardo claro. El material combinado dio 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-3) (1,043 g, 79 %). CLEM [M+1] 232/234; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,96 (s a, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,94 (s, 1H)

15 **Etapa 2:** A una solución de 5-bromo-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-3) (465 mg, 2 mmol) en THF (10 ml, 0,2 M) enfriado en un baño de hielo seco y acetona se le añadió BuLi (2,62 ml, 4,20 mmol, 1,6 M) gota a gota. A la mezcla se le añadió una solución de Accufluor (NFSI) (757 mg, 2,4 mmol) en THF (2 ml, 0,2 M) gota a gota. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se hizo homogénea. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche, 16 h. La CLEM muestra una mezcla ~1:1 de producto a material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat., después se diluyó con agua y EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El material se purificó por cromatografía en columna en una columna ISCO eluyendo con EtOAc al 0-100 %/heptano para dar un 75 % de pureza de Q-2. CLEM [M+1] 172/174; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H)

Esquema R:



25 **Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (R-1)**

A una suspensión en agitación de Q-2 (7,6 g, 44,3 mmol), KOH en polvo (5,59 g, 99,7 mmol) y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina (TDA-1) (7,16 g, 22,1 mmol) en tolueno (125 ml) se le añadió C-4 (-31 g, 96 mmol, en tolueno (120 ml)) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 10:1, R_f ~ 0,25) detectó una mancha nueva. La mezcla se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de SiO₂ (éter de petróleo/EtOAc = 100:1 a 20:1) para dar R-1 (10 g, 49,3 %) en forma de un aceite incoloro como -80 % puro (A-3 hidrolizado al 20 %).

Etapa 2: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-

dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (R-2)

A una solución en agitación de R-1 (20 g, 43,668 mmol, -80 % de pureza) en THF (100 ml) se le añadió TBAF (20 ml, 20 mmol, 1 M en THF) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 5:1, R_f ~ 0,1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 5:1) para dar R-2 (9 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 344; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,37 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (R-3)

A una solución de R-2 (5 g, 14,5 mmol) en MeCN (15 ml) se le añadió H₂O (15 ml), TEMPO (1,78 g, 11,4 mmol) y PhI(OAc)₂ (10,5 g, 27,6 mmol) en porciones a temperatura ambiente (25 °C) sin enfriamiento. La reacción fue exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (25 °C) durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y el líquido se vertió fuera. El residuo se lavó con agua (20 ml x 3). El residuo se trituró con TBME (20 ml) durante 10 min, después se añadió éter de petróleo (200 ml). El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar R-3 (2,6 g, 50 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM [M+1] 358; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,51-5,48 (m, 2H), 4,71 (d, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)

Etapa 4: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (R-4)

A una suspensión de R-3 (2,6 g, 7,268 mmol) y N,O-dimetoxihidroxilamina HCl (1,06 g, 10,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió DIPEA (2,82 g, 21,8 mmol) y T3P al 50 % (6,94, 6,36 ml, 10,9 mmol) a temperatura ambiente (15 °C). La solución incolora resultante se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NH₄Cl ac. (100 ml), NaHCO₃ ac. (50 ml) y salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar R-4 (2,6 g, 89,3 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+1] 401; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,59 (a, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,30-5,12 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,39 (s, 3H)

Etapa 5: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (R-5)

A una solución enfriada (baño de hielo) de R-4 (214 mg, 0,534 mmol) en THF (3,0 ml, 0,178 M) se le añadió bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (2,14 ml, 1,07 mmol, 0,50 M). La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 min. La CLEM indicó que la reacción se había completado. Se añadió NH₄Cl (sat), la reacción se calentó a temperatura ambiente, después se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si de 12 g con EtOAc al 0-50 %/heptanos para dar R-5 (206 mg, 85 %). CLEM [M+1] 454; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,69 (ddd, J = 2,08, 7,83, 10,39 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,61 (dd, J = 2,26, 6,05 Hz, 1H), 5,38-5,43 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

Etapa 6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (R-6)

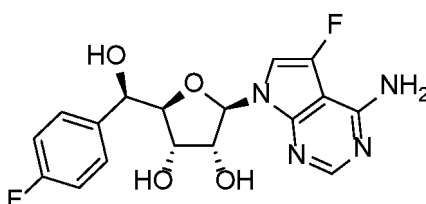
A una suspensión de R-5 en bruto (3,7 g, -6,8 mmol) en EtOAc/H₂O (30 ml/120 ml) se le añadió RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (65 mg, 0,102 mmol) y formiato de sodio (18,4 g, 271 mmol) a temperatura ambiente (15 °C). La mezcla de color amarillo resultante se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante el fin de semana. La CLEM mostró que quedaba aproximadamente el 24 % del material de partida y se detectó un 47 % del compuesto deseado. Se añadió más RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (130 mg, 0,204 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 4 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal era el compuesto deseado y no se observó ningún isómero. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que se formaron dos manchas principales. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar R-6 en bruto (5 g). El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 50% para proporcionar R-6 (1,9 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco y el diastereómero no deseado (640 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 456

Etapa 7: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (R-7)

Se calentó una solución de R-6 (950 mg, 2,08 mmol) en dioxano/NH₃.H₂O (5 ml/5 ml) con microondas a 120 °C o 20 min. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el producto era claro. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar R-7 en bruto (1200 mg, >100 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, usado directamente en la etapa siguiente.

5 **Etapas 8: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (R-8)**

10 A una suspensión de R-7 en bruto (2,4 g, -4,1 mmol) en H₂O (20 ml) se le añadió TFA (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (15 °C) durante 1 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el producto deseado era claro. La mezcla se vertió en K₂CO₃ ac. al 20 % (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, después se secó al vacío durante una noche para proporcionar R-8 (1500 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H]⁺ 397; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,47-7,30 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,02 (s a, 2H), 6,25 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, J = 5,1 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,96 (d, J = 4,9 Hz, 1H)

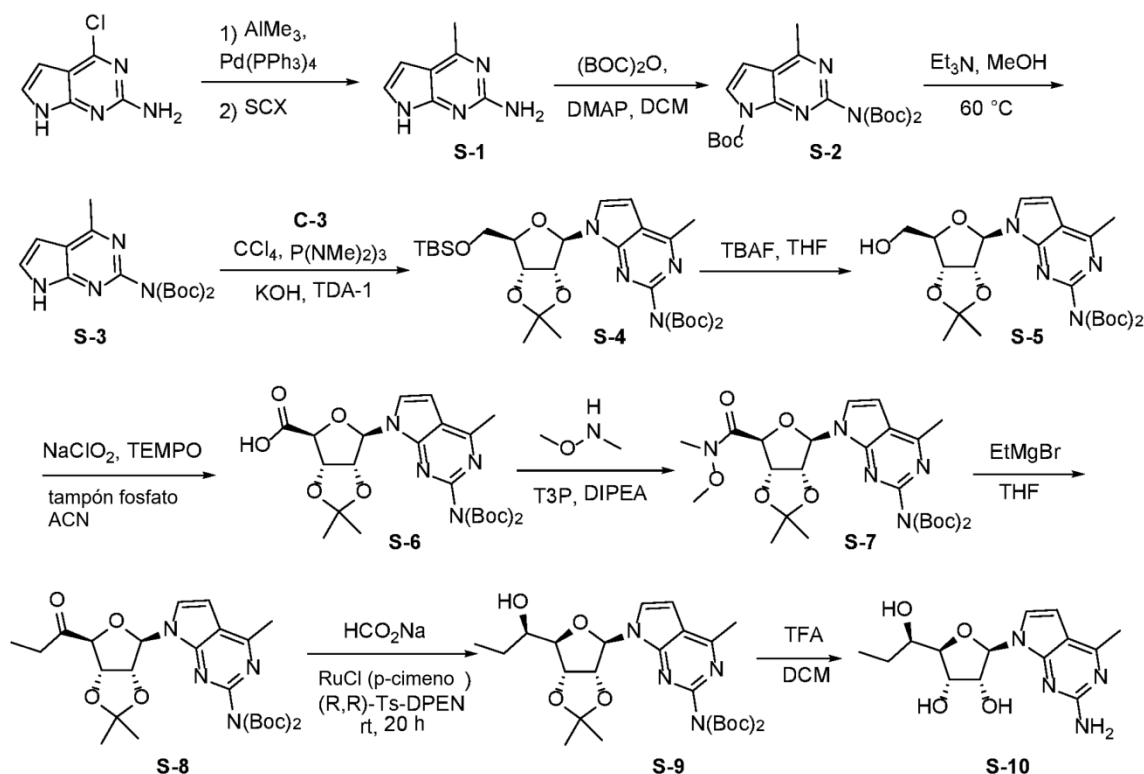


Ejemplo 61 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol

20 El compuesto del título (**ejemplo 61**) se preparó de manera análoga a la del **ejemplo 60 (Esquema R)** en el que el cloruro de 4-fluorofenil magnesio se sustituyó en el lugar de bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio. CLEM [M + H]⁺ 378,8; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 5,7, 8,3 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (s a, 2H), 5,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,45 (s a, 1H), 4,04 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H).

Ejemplo 62 (Esquema S) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3,4-diol (S-10)

Esquema S



Etapa 1: Síntesis de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (S-1)

A una solución de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (2200 mg, 11,74 mmol) en THF (45 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (679 mg, 0,59 mmol) seguido de la adición gota a gota de AlMe_3 (1750 mg, 23,5 mmol, 11,7 ml, 2 M en Hexano). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 75°C durante 16 h. El análisis por CLEM indicó que quedaba aproximadamente el 40 % del material de partida. Se añadió más $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (679 mg,) y el calentamiento continuó a 75°C durante 18 h. La reacción en bruto se enfrió en un baño de hielo, después se inactivó cuidadosamente con sal de Rochelle (tartarato de KNa, sat., 10 ml). Se añadió agua (75 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (75 ml) después se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se recogió en MeOH y se vertió sobre columnas SCX 2 x 10 g. Las impurezas no básicas se eluyeron con MeOH (100 ml/ cada una), seguido de liberación del producto deseado con NH_3 7 N/ MeOH (50 ml/cada uno). El aclarado básico se concentró y se secó a alto vacío para dar 1740 mg (100 %) del compuesto S-1 en forma de un sólido. CLEM [M + H] 149,1; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,99 (s a, 1H), 6,92 (dd, J = 2,38, 3,24 Hz, 1H), 6,30 (dd, J = 1,71, 3,42 Hz, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (S-2)

A una solución de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina (S-1) (1320 mg, 8,91 mmol) en ACN/DCM (25 ml:25 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6,81 g, 31,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (218 mg, 1,78 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h, después se concentró, después se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una columna de Si de 40 g con EtOAc al 0-60 %/heptano para dar 1791 mg (44,8 %) de S-2 en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M + H] 448,9; RMN ^1H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 7,83 (d, J = 4,16 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 4,03 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,41 (s, 18H).

Etapa 3: Síntesis de (4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-terc-butilo (S-3)

A una solución de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (S-2) (1791 mg, 3,993 mmol) en MeOH (7,0 ml) se le añadió trietilamina (4360 mg, 43,0 mmol, 6,00 ml) a ta. La reacción se calentó a 60°C durante 18 h, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si de 40 g con EtOAc al 0-90 %/heptano para proporcionar 1761 mg (78 %) de S-3 en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M + H] 348,9; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,10 (s a, 1H), 7,52 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,55 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,39 (s, 18H).

Etapa 4: Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-

d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-4)

A una solución de (3aR,6R,6aR)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro [3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (C-3) (1170 mg, 3,83 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió tetracloruro de carbono (883 mg, 5,74 mmol, 0,555 ml). La reacción se enfrió en un baño de hielo seco/MeCN (~ -50 °C) después se añadió tris-(dimetilamino)fosfina (955 mg, 4,98 mmol, 1,06 ml) gota a gota. La temperatura interna se elevó a -35 °C durante la adición y la solución transparente cambió a un color amarillo claro. La reacción se retiró del baño de refrigeración y la temperatura se mantuvo entre -15 °C y 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con salmuera enfriada en hielo (3 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se filtró y se añadió a una mezcla preagitada del compuesto S-3 (1000 mg, 2,870 mmol) en tolueno (10 ml), KOH (322 mg, 5,74 mmol) y tris-(3,6-dioxaheptil)-amina (521 mg, 1,53 mmol, 0,516 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 h, después se inactivó con NH₄Cl (sat., 25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si al 24 g con EtOAc al 0-100 %/hept. para proporcionar 751 mg (41,2 %) de S-4 en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM [M + H] 634,8; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,75 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 2,75, 6,30 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 3,18, 6,24 Hz, 1H), 4,09-4,26 (m, 1H), 3,61-3,81 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), 1,31 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,02 (d, J = 1,47 Hz, 6H).

Etapas 5: Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-5)

A una solución de S-4 (751 mg, 1,18 mmol) en THF (6 ml) se le añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (464 mg, 1,77 mmol, 1,8 ml, 1,0 M en THF). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h, después se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si de 24 g con EtOAc al 0-90 %/heptano para proporcionar 596 mg (96,8 %) del compuesto S-5 en forma de un sólido gomoso. CLEM [M + H] 520,8; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 3,4, 6,4 Hz, 1H), 5,05 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 2,9, 6,3 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 3,54 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,39 (s, 18H), 1,31 (s, 3H).

Etapas 6: Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (S-6)

Una mezcla de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-5) (363 mg, 0,863 mmol), TEMPO (11,0 mg, 0,0697 mmol), ACN (3,5 ml) y tampón fosfato 0,67 M (3000 mg, 16,2 mmol, 3 ml) se calentó a 35 °C. Se añadieron de forma simultánea clorito de sodio acuoso (158 mg, 1,39 mmol, 1,39 M) y lejía diluida (0,6 ml, solución hecha a partir de 1 ml de lejía comercial diluida con 19 ml de agua). La reacción se agitó durante 18 h a 35 °C, después se enfrió a ta. El pH se ajustó a 8-9 con NaOH 1 M y se extrajo con MTBE (10 ml). La fase orgánica se apartó y la fase acuosa se ajustó a pH 4 con HCl 1 N, después se extrajo con MTBE (2 x 10 ml) Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 237 mg (64 %) del compuesto S-6 en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M + H] 535,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 2,6, 6,1 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 1,7, 6,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,41 (s, 18H), 1,34 (s, 3H).

Etapas 7: Síntesis de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-7)

A una solución del compuesto S-6 (237,0 mg, 0,443 mmol) en THF (2 ml) se le añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (64,9 mg, 0,665 mmol) seguido de diisopropil etilamina (172 mg, 1,33 mmol, 0,232 ml) y anhídrido propilfosfónico al 50 % en DMF (339 mg, 0,532 mmol, 0,311 ml). La reacción se agitó a ta durante 18 h después se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, después se purificaron por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si de 12 g con EtOAc al 20-100 %/hept. para dar 112,0 mg (43,7 %) del compuesto S-7 en forma de un sólido gomoso de color castaño. CLEM [M + H] 578,2; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,57 (s a, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,59 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 5,29 (s a, 1H), 5,16 (d, J = 3,67 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,45 (s, 18H), 1,39 (s, 3H).

Etapas 8: Síntesis de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-dimetil-6-propioniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-8)

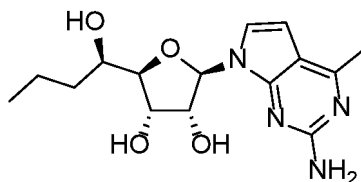
Una solución de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(metoxi(metil)carbamoil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-7) (113,0 mg, 0,196 mmol) en THF (1,0 ml) se enfrió en un baño de hielo, después se añadió bromuro de etilmagnesio (52,1 mg, 0,391 mmol, 0,196 ml, 2,00 M). La reacción se agitó en el baño de hielo durante 10 min, después se inactivó con NH₄Cl sat. (5 ml). La reacción se calentó a ta y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 52 mg (49 %) del compuesto S-8 en forma de un sólido de color castaño. CLEM [M + H- Boc] 447,3.

Etapa 9: Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-hidroxipropil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-9)

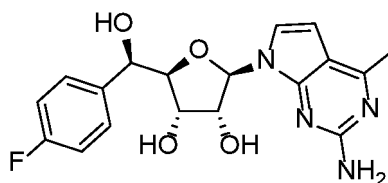
Se combinaron (7-((3aR,4R,6S,6aS)-2,2-dimetil-6-propioniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-8) (52 mg, 0,095 mmol) y (R,R)-*N*-(*p*-tolenensulfonil)-1,2-difeniletanodiamina(cloro)(*p*-cimenorutenio (II) (5,0 mg, 0,0075 mmol) en un matraz de fondo redondo y se purgó con nitrógeno. Se añadió formiato de sodio acuoso (262 mg, 3,81 mmol, 1,52 ml, 2,5 M en agua), seguido de EtOAc (0,5 ml). La mezcla bifásica se agitó a ta en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 52 mg (100 %) de S-9. CLEM [M + H- Boc] 448,9.

Etapa 10: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-hidroxipropil)tetrahidrofuran-3,4-diol (S-10)

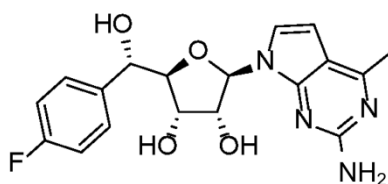
A una solución de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-hidroxipropil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (S-9) (52 mg, 0,095 mmol) en diclorometano (0,2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (740 mg, 6,5 mmol, 0,5 ml) La reacción se agitó a ta durante 6 h. La reacción en bruto se concentró, después se purificó mediante CFS con columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3 u con MeOH al 10 % a 12 MPa 4 ml/min, para proporcionar S-10 (12,29 mg, 42%, 99 % de e.d.) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M + H] 308,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,20 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,94 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 6,36 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,01 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,68 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 4,34, 8,25 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,42-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,32 (td, J = 7,35, 14,27 Hz, 1H), 0,90 (t, J = 7,34 Hz, 2H).

**Ejemplo 63 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-hidroxibutil)tetrahidrofuran-3,4-diol**

El compuesto del título (**Ejemplo 63**) se preparó de manera análoga a la del **ejemplo 62 (Esquema S)** en el que se sustituyó el cloruro de propil magnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio. Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3 u / MeOH al 30 %/DEA a 12 MPa, 4 ml/min. 18,51 mg (44 %) 99 % de e.d.; CLEM [M + H] 322,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,20 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,94 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,66 (d, J = 3,42 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,20-1,54 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,54 Hz, 3H).

**Ejemplo 64 (Esquema T) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (T-4)**

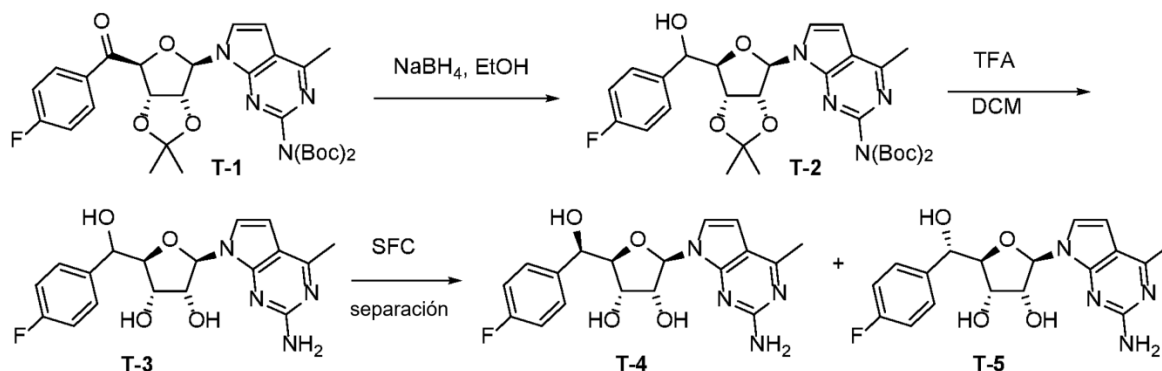
CLEM [M + H] 374,9; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,41 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,75, 8,56 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,86 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 6,52 (s a, 1H), 5,96 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 4,77 Hz, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 4,23-4,33 (m, J = 5,26 Hz, 1H), 4,13 (s a, 1H), 4,00 (t, J = 2,57 Hz, 1H).

**Ejemplo 65 (Esquema T) (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (T-5)**

CLEM [M + H] 374,8; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,42 (dd, J = 5,75, 8,44 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,86 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,16 (s a, 2H), 5,98 (d, J = 7,95 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,72 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 3,55 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 4,59 Hz, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,93 (d, J = 5,14 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H).

- 5 Los compuestos **Ejemplo 64** y **65** se prepararon de manera análoga a la del **ejemplo 62 (Esquema S)** en el que el bromuro de 4-fluorofenilmagnesio se sustituyó en lugar de bromuro de etilmagnesio y en el que se usó NaBH₄ en lugar de (R,R)-N-(p-tolenensulfonil)-1,2-difeniletanodiamina(cloro)(p-cimeno)rutenio (II) y formiato de sodio.

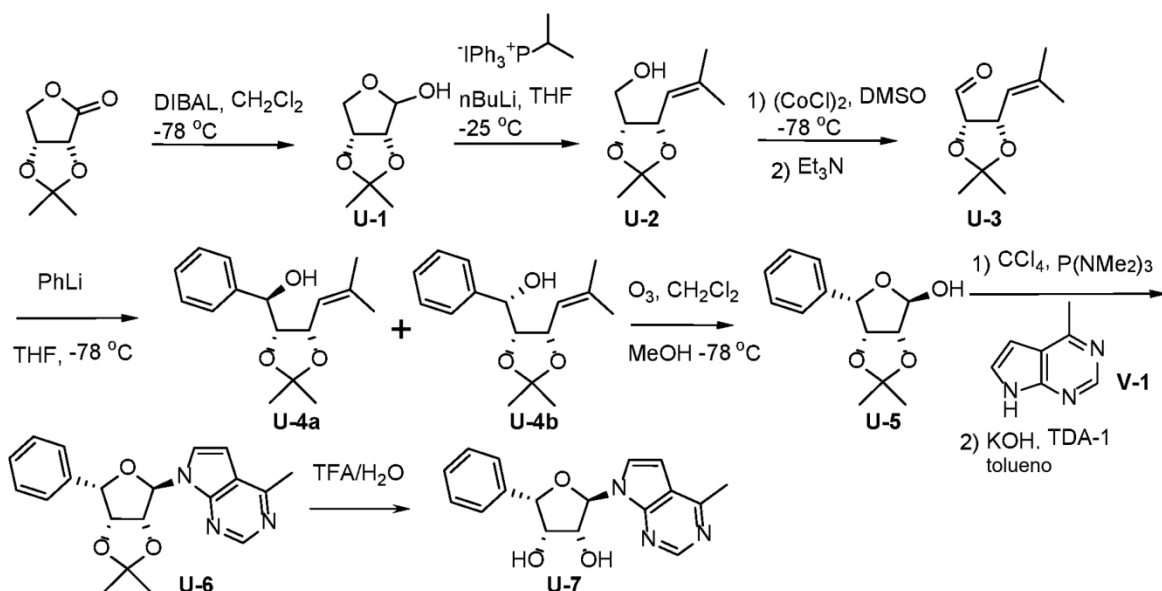
Esquema T



- 10 A una solución de (7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-fluorobenzoyl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-il)-imidodicarbonato de di-*terc*-butilo (T-1) (249 mg, 0,406 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió NaBH₄ (76,9 mg, 2,03 mmol). La CLEM indicó que la reacción se había realizado en 5 min. La reacción se concentró para dar 250 mg en forma de una mezcla en bruto de diastereómeros (T-2) que se llevó directamente a la etapa siguiente. La desprotección y la separación quiral se hicieron siguiendo procedimientos similares a los de la etapa 10 en el esquema S para dar los compuestos T-4 y T-5.

- 15 **Ejemplo 66 (Esquema U) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (U-7)**

Esquema U



Etapa 1: Síntesis de (3aR,6aR)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-1)

- 20 En un matraz de dos bocas equipado con un termómetro y N₂ se añadió (3aR,6aR)-2,2-dimetildihidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4(3aH)-ona (10 g, 63 mmol) y 250 ml de CH₂Cl₂, se enfrió a -78 °C, se añadió DIBAL 1,0 M en CH₂Cl₂ (126 ml, 1,26 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura a aproximadamente -70 °C, la reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de 14 ml de MeOH a -78 °C, se dejó calentar a ta, se añadió más MeOH, se filtró a través de celite, se aclaró con MeOH 10%/CH₂Cl₂, se concentró para dar 8 g del

aceite de color amarillo U-1. La torta de celite se puso en un Erlenmeyer, se añadió MeOH al 10 %/CH₂Cl₂, se agitó durante una noche, se filtró y se concentró, el producto en bruto combinado se purificó mediante columna ISCO de Si de 80 g con MeOH al 0-10 %/CH₂Cl₂ para dar 8,01 g de U-1 en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapas 2: Síntesis de ((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol (U-2)

5 En un matraz de dos bocas equipado con un termómetro y N₂ se añadió yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (64,9 g, 150 mmol) y 300 ml de THF, se enfrió a -25 °C, se añadió a la suspensión nBuLi 1,6 M en hexanos (93,8 ml, 150 mmol) gota a gota, manteniendo la temperatura a aproximadamente -25 °C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo seco y se dejó calentar la reacción a ta. Se reemplazó el baño de hielo seco y se enfrió a -25 °C, se añadió (3aR,6aR)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-1) (8,01 g, 50 mmol) en 60 ml de THF a través de una jeringa, manteniendo la temperatura a aproximadamente -25 °C. Después de la adición, el baño de hielo seco se retiró y la reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con la adición lenta de 30 ml de H₂O, el sólido se filtró, el filtrado se extrajo con EtOAc, se concentró, se purificó mediante columna ISCO de Si de 220 g con EtOAc al 20-30 %/heptanos para proporcionar 8,02 g del aceite de color amarillo U-2. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,26 (dt, J = 8,93, 1,34 Hz, 1H) 4,95 (dd, J = 8,86, 6,66 Hz, 1H) 4,21 (td, J = 6,60, 5,01 Hz, 1H) 3,53-3,62 (m, 2H) 1,77-1,80 (m, 3H) 1,73 (d, J = 1,10 Hz, 3H) 1,51 (s, 3H) 1,41 (s, 3H)

Etapas 3: Síntesis de (4S,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (U-3)

20 A una solución de cloruro de oxalilo (1,02 g, 8,05 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a -78 °C se le añadió 1,16 ml de DMSO, la mezcla se agitó durante 5 min, se añadió una solución de ((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)metanol (U-2) (1 g, 5,37 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 5 min, la mezcla se agitó durante 30 min, se añadió trietilamina (2,72 g, 26,8 mmol) gota a gota durante 5 min. La mezcla se agitó durante 10 min. más, el baño de hielo seco se retiró y la reacción se calentó a ta. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O (30 ml), las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ 3 veces. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N 3 veces, NaHCO₃ saturado una vez y salmuera (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron, el reactivo de secado se filtró y los orgánicos se evaporaron para proporcionar U-3 en bruto (1 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapas 4: Síntesis de (R)-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)(fenil)metanol (U-4b)

30 A una solución de (4S,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-carbaldehído (U-3) (1 g, 5,43 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C se le añadió fenil litio 1,8 M en éter di-n-butílico (4,52 ml, 8,14 mmol) en atmósfera de N₂. Después de la adición, el baño de hielo seco se retiró y la reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió H₂O (30 ml) y EtOAc, las capas se separaron, se extrajo la capa acuosa con EtOAc 3 veces. La capa orgánica se evaporó, el producto en bruto se purificó mediante columna ISCO de Si de 40 g primero con éter al 0-40 %/heptano, después cambió a (1:1 Heptano:CH₂Cl₂) al 2,5-10 %/EtOAc para eluir el primer diastereoisómero (U-4a), 150 mg en forma de un aceite de color amarillo claro, después el segundo diastereoisómero (U-4b), 860 mg en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,27-7,44 (m, 5H) 5,37 (dt, J = 9,29, 1,28 Hz, 1H) 4,78 (dd, J = 9,23, 6,42 Hz, 1H) 4,65 (d, J = 6,60 Hz, 1H) 4,39 (t, J = 6,48 Hz, 1H) 1,68 (d, J = 1,10 Hz, 3H) 1,59 (s, 3H) 1,43 (s, 3H) 1,32 (d, J = 1,10 Hz, 3H)

Etapas 5: Síntesis de (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-5)

40 A una solución de (R)-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)(fenil)metanol (U-4b) (750 mg, 2,86 mmol) en 1:1 CH₂Cl₂/MeOH (30 ml) a -78 °C se burbujeó O₃ durante 5 min. La solución tornó a un color azul claro. Los gases cambiaron de O₃ a N₂, se burbujeó durante 1 min, se añadieron 0,5 ml de DMS, el baño de hielo seco se retiró y la reacción se calentó a ta durante 0,5 h. La mezcla se concentró, se purificó mediante columna ISCO de Si de 24 g con CH₂Cl₂ al 3 %/EtOAc para proporcionar 636 mg de U-5 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,31-7,44 (m, 5H) 5,56 (s, 1H) 5,28 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 4,87 (dd, J = 5,75, 3,67 Hz, 1H) 4,74 (d, J = 5,75 Hz, 1H) 1,45 (s, 3H) 1,29 (s, 3H)

Etapas 6: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (U-6)

50 A una solución de (3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (U-5) (250 mg, 1,06 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadió 154 µl de CCl₄. La reacción se enfrió en un baño de hielo seco/acetona (~ -50 °C), después se añadió tris-(dimetilamino) fosfina (264 mg, 1,38 mmol) en 2 ml de tolueno gota a gota durante 10 min. La temperatura interna de la reacción se elevó a -35 °C durante la adición y la solución transparente cambió de color a amarillo claro. La reacción se retiró del baño de refrigeración y la temperatura se mantuvo entre -15 °C y 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con salmuera enfriada en hielo (3 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró, después se añadió a una mezcla preagitada de 4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (V-1) (141 mg, 1,06 mmol) en tolueno (15 ml), KOH sólido (89 mg, 1,59 mmol), tris-(3,6-dioxahéptil)-amina (144 mg, 0,423 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 40 h, después se inactivó con solución saturada de NH₄Cl (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por columna ISCO de Si de 40 g con EtOAc al 0-50 %/hept. para proporcionar 124 mg un sólido de color blanco U-6. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,88 (s, 1H) 7,29-7,45 (m, 6H) 6,70 (d, J = 2,93 Hz, 1H) 6,23 (s, 1H) 5,79 (d, J = 5,62 Hz, 1H) 5,44 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 5,28-5,34 (m,

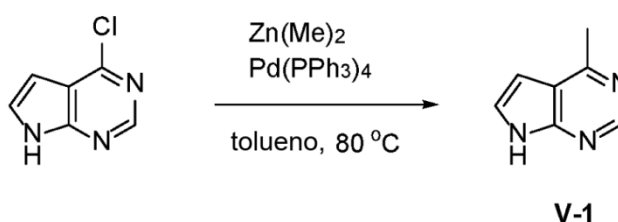
1H) 2,82-2,93 (m, 3H) 1,57 (s, 3H) 1,38 (s, 3H)

Etapa 7: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (U-7)

Se disolvió 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6) (124 mg, 0,353 mmol) en 10 ml de TFA, se añadieron 2 ml de H₂O, se agitó a ta durante 5 h. La reacción se concentró, después se purificó mediante CFS con una columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3 u con MeOH al 10 % a 12 MPa y 4 ml/min para proporcionar 85,24 mg de U-7 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (s, 1H) 7,90 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,29-7,42 (m, 4H) 7,22-7,29 (m, 1H) 6,80 (d, J = 3,79 Hz, 1H) 6,40 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 5,60 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 5,45 (d, J = 6,97 Hz, 1H) 5,07 (dt, J = 7,21, 3,61 Hz, 1H) 5,04 (d, J = 4,65 Hz, 1H) 4,24-4,30 (m, 1H) 2,68 (s, 3H)

10 Síntesis del intermedio V-1

Esquema V

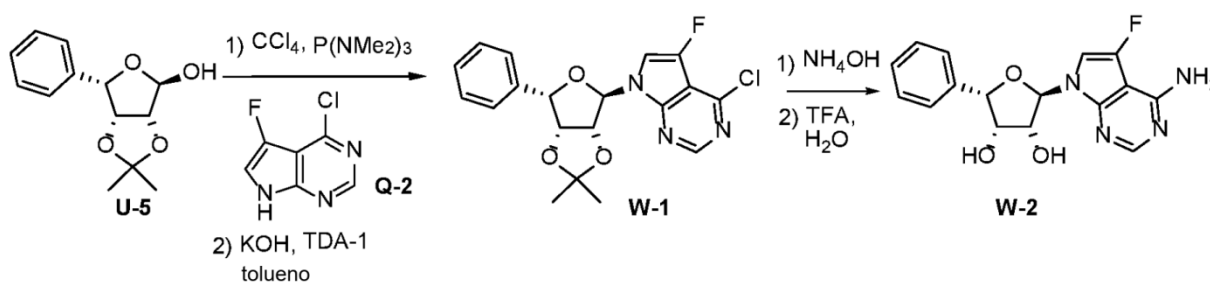


Síntesis de 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1)

Una suspensión de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,54 g, 10 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,100 mmol) en THF (10,0 ml, 1 M) se purgó al vacío con N₂. Después se añadió una solución de dimetilcinc (3,82 g, 40,0 mmol, 20,0 ml, 2 M en tolueno) y la mezcla se roció al vacío con N₂ y después se calentó a 60 °C durante 16 h. La CLEM-IQPA(+) mostró una mezcla de material de partida a producto de ~1:1. La reacción se calentó a 80 °C durante otras 24 h, en las que la CLEM mostró una mezcla de producto a material de partida de -2:1. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua, después se inactivó con NaHCO₃ (ac.) saturado y se extrajo con EtOAc. El EtOAc se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El material en bruto se purificó por ISCO-Rf en una columna de 24 g eluyendo con EtOAc al 0-100 %-heptano para dar el compuesto V-1 (561 mg, 42 %). CLEM [M+1] 134; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,94 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H)

Ejemplo 67 (Esquema W) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (W-2)

Esquema W



25 **Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (W-1)**

Se preparó W-1 de manera análoga a 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6, esquema U) en el que se sustituyó 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1) por 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Q-2).

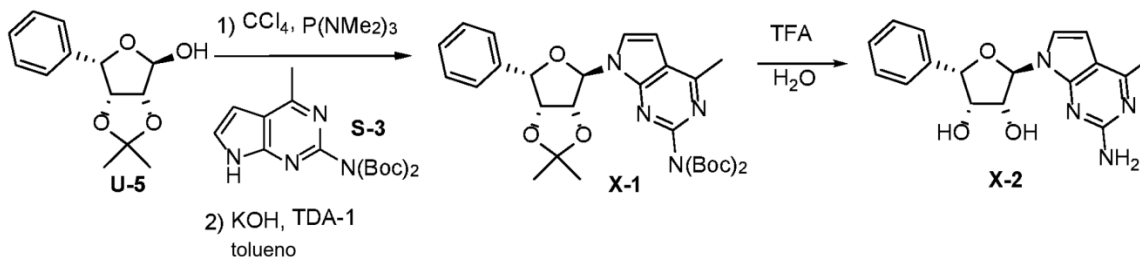
Etapa 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (W-2)

Se disolvió 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (W-1) (131 mg, 0,336 mmol) en 2 ml de dioxano, se añadieron 2 ml de NH₄OH, se cerró herméticamente

y se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla se concentró y se disolvió en 10 ml de TFA, se añadieron 2 ml de H₂O, se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró, después se purificó por CFS con una columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3 u con MeOH al 10 % a 12 MPa y 4 ml/min para proporcionar 68,82 mg del compuesto W-2 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (s, 1H) 7,52 (d, J = 1,47 Hz, 1H) 7,29-7,39 (m, 4H) 7,22-7,29 (m, 1H) 6,97 (s a, 2H) 6,32 (d, J = 7,34 Hz, 1H) 5,49 (d, J = 2,45 Hz, 1H) 5,40 (d, J = 7,21 Hz, 1H) 4,96 (d, J = 4,65 Hz, 1H) 4,90 (td, J = 7,34, 4,16 Hz, 1H) 4,17-4,24 (m, 1H)

Ejemplo 68 (Esquema X) (2R,3R,4S,5S)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (X-2)

Esquema X



10 Etapa 1: Síntesis de (7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)(*tert*-butoximetil)carbamato de *tert*-butilo (X-1)

Se preparó X-1 de manera análoga a 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-feniltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (U-6, esquema U) en el que se substituyó 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (V-1) por (4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)(*tert*-butoximetil)carbamato de *tert*-butilo (S-3).

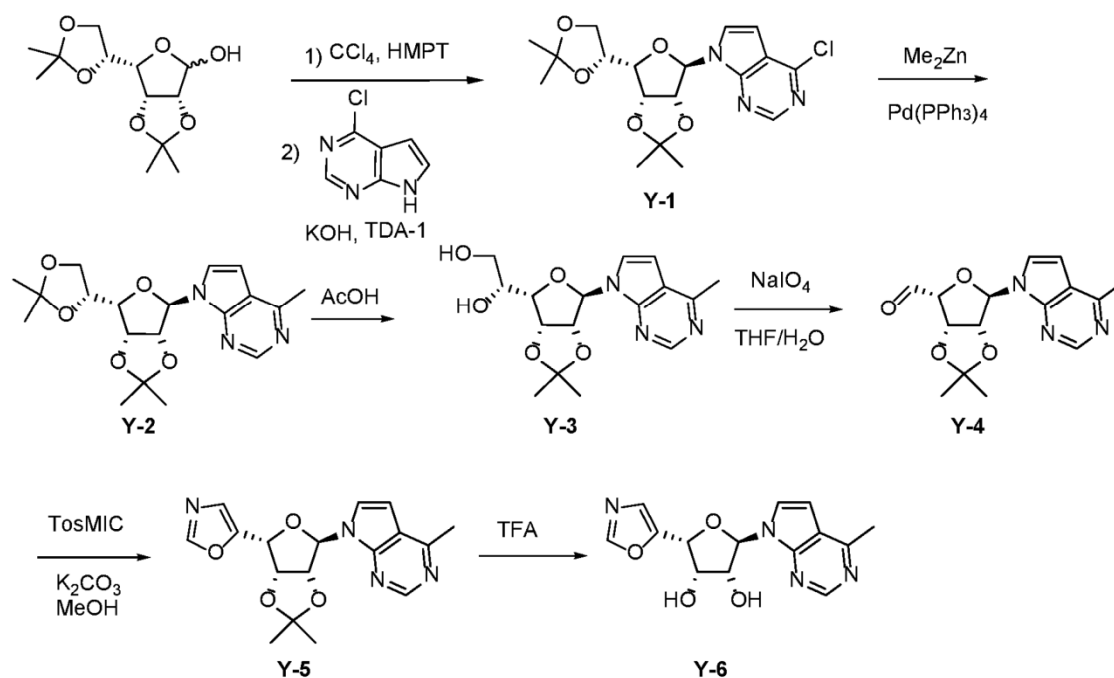
15 Etapa 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-feniltetrahidrofuran-3,4-diol (X-2)

Se preparó X-2 de manera similar a la del **ejemplo 66** (Etapa 6, esquema U)

RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 7,29-7,36 (m, 3H) 7,21-7,27 (m, 1H) 6,50 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 6,28 (s a, 2H) 6,20 (d, J = 7,48 Hz, 1H) 5,49-5,53 (m, 1H) 5,40 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 4,95 (d, J = 3,96 Hz, 1H) 4,89-4,93 (m, 1H) 4,17-4,23 (m, 1H) 2,45 (s, 3H)

20 Ejemplo 69 (Esquema Y) (2R,3R,4S,5R)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(oxazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Y-6)

Esquema Y



Etapas 1: Síntesis de 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-1)

5 A una solución de (3aR,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (2,65 g, 10,2 mmol) en THF (20,4 ml, 0,5 M) se le añadió CCl_4 (1,28 ml, 13,2 mmol). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona, después se añadió HMPT (2,78 ml, 15,3 mmol). El baño de hielo seco se cambió por un baño de hielo-agua y la solución se dejó calentar a $\sim 0^\circ\text{C}$. Después de 45 minutos la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía salmuera fría, después se extrajo con MTBE (30 ml). La capa de MTBE se secó después con Na_2SO_4 , se filtró, después se colocó en un matraz de fondo redondo de 200 ml.

10 Una mezcla de 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (908 mg, 6,82 mmol) y KOH (857 mg, 15,3 mmol) se suspendió en THF (30,0 ml, 0,20 M). A la suspensión se le añadió TDA-1 (1,30 ml, 4,07 mmol), después de ~ 10 minutos la mezcla se hizo homogénea. La solución de MTBE hecha con anterioridad se añadió después a la mezcla de reacción mediante una cánula. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl (ac.) saturado, después se diluyó con agua y EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y después se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 (heptano/EtOAc=100/0 a 1/1) para dar Y-1 (1,14 g, 39 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. CLEM-IEN(+): 396 [M+1]⁺ RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,62 (s, 1H) 7,29 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,62 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,05 (s, 1H) 5,57 (d, J = 5,87 Hz, 1H) 5,23 (dd, J = 5,75, 3,55 Hz, 1H) 4,38-4,53 (m, 2H) 4,22-4,33 (m, 1H) 3,69-3,85 (m, 1H) 1,57 (s, 3H) 1,32-1,45 (m, 9H)

20 Etapas 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-2)

25 Una solución de 4-cloro-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-1) (611,0 mg, 1,54 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71,3 mg, 0,0617 mmol) en THF (7,72 ml) se lavó abundantemente al vacío con N_2 . Después se añadió una solución de Me_2Zn 2 M en tolueno (4,63 ml, 9,26 mmol) y la mezcla se lavó abundantemente al vacío con N_2 y se calentó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO_3 (ac.) saturado (1 ml). Se produjo algo de espuma que después disminuyó tras completarse la adición. La mezcla en bruto se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa contenía un sólido de color blanco que nunca se disolvió. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y después se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 (heptano/EtOAc=9/1 a 3/7) para dar Y-2 (565 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar claro. CLEM-IQPA(+): 376 [M+1]⁺ RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,78 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,58 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 3,4, 5,9 Hz, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,47-1,33 (m, 11H)

Etapa 3: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1,2-diol (Y-3)

Una solución de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-2) (565 mg, 1,50 mmol) en ácido acético ac. al 70 % v/v (3,01 ml, c= 0,5 M) se agitó a 50 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., después se concentró al vacío hasta un aceite de color ámbar. El aceite se volvió a disolver en EtOAc, después se lavó con NaHCO₃ (ac.) saturado, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un sólido con aspecto de gel. El sólido se suspendió en MTBE, después se sometió a ultrasonidos y se filtró. Después el sólido se secó al aire y se volvió a secar al vacío para dar Y-3 (392 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 336 [M+1]⁺ RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,79 (s, 1H) 7,33 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 6,11 (s, 1H) 5,63 (d, J = 5,62 Hz, 1H) 5,25-5,34 (m, 1H) 4,40-4,48 (m, 1H) 4,17 (c, J = 5,30 Hz, 1H) 3,67-3,86 (m, 2H) 3,22 (s, 1H) 2,85 (s, 3H) 1,42 (s, 3H) 1,32-1,40 (m, 1H) 1,20 (s, 4H).

Etapa 4: Síntesis de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4)

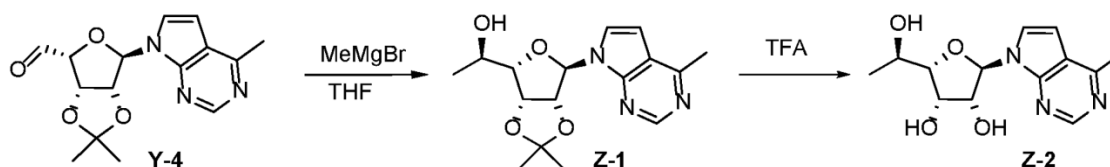
A una solución de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1,2-diol (Y-3) (392 mg, 1,1 mmol) en una mezcla 2:1 de THF (5 ml) y agua (2 ml) a t.a. se le añadió NaIO₄. Después de 2 horas la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, después la capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, después se concentró hasta un aceite para dar el producto en bruto Y-4 (300 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar claro. CLEM-ESI(+)= 304 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,51 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 6,78-6,62 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,55 (dd, J = 3,4, 5,6 Hz, 1H), 5,34-5,16 (m, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 4,32-4,12 (m, 1H), 3,35 (s, 4H), 2,70 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 1,56 (d, J = 2,4 Hz, 4H), 1,40 (s, 3H).

Etapa 5: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(oxazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Y-5)

Una mezcla de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (100 mg, 0,330 mmol), TOSMIC (64,4 mg, 0,330 mmol) y K₂CO₃ (137 mg, 0,989 mmol) en MeOH (1,10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas, después se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por CLAP prep. para dar 5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)oxazol (Y-5) (41 mg, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. CLEM-IEN(+): 343 [M+1]⁺.

Etapa 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(oxazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Y-6)

Se trató 5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)oxazol (Y-5) (41 mg, 0,12 mmol) con TFA (250 ul) y agua (30 ul), después se agitó a t.a. durante 24 horas y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por CFS para dar Y-6 (19,6 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido. CLEM-IEN(+): 303 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (s, 1H) 8,33 (s, 1H) 7,87 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,19 (s, 1H) 6,79 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,31 (d, J = 7,58 Hz, 1H) 5,66 (d, J = 2,69 Hz, 1H) 5,46-5,58 (m, 2H) 4,94-5,06 (m, 1H) 4,33 (c, J = 3,91 Hz, 1H) 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 70 (Esquema Z) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Z-2)**Esquema Z****Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-hidroxi-etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (Z-2)**

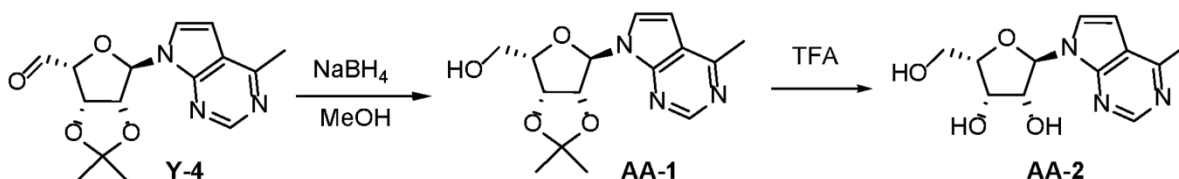
A una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (60,7 mg, 0,2 mmol) en THF (0,67 ml, 0,3 M) enfriada en un baño de hielo seco y acetona se le añadió bromuro de metilmagnesio 3,0 M (400 ul, 1,20 mmol). Después de 2 horas se añadió más bromuro de metilmagnesio 3,0 M (400 ul, 1,20 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Después de otras 19 horas la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El

EtOAc se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y después se concentró hasta un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna de SiO_2 (Heptano/EtOAc=60/40 a 0/100, después EtOAc/MeOH= 100/0 a 70/30) para dar Z-1 (23 mg, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

- 5 El aceite Z-1 (23 mg, 0,072 mmol) se disolvió en una mezcla de TFA (250 μl) y agua (30 μl), después se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (1 ml), después se concentró al vacío para dar un aceite de color rojo. El aceite se purificó por cromatografía CFS para dar Z-2 (5,46 mg, 10 % de rendimiento); CLEM-IQPA(+): 280 $[\text{M}+1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,63 (s, 1H) 7,63 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,76 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,25 (d, J = 7,34 Hz, 1H) 4,95 (dd, J = 7,34, 4,40 Hz, 1H) 4,42 (t, J = 3,30 Hz, 1H) 4,21 (dd, J = 7,70, 2,57 Hz, 1H) 4,01-4,15 (m, 1H) 2,72 (s, 3H) 1,23 (d, J = 6,36 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 71 (Esquema AA) (2S,3S,4R,5R)-2-(hidroximetil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (AA-2)**

Esquema AA



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (AA-1)

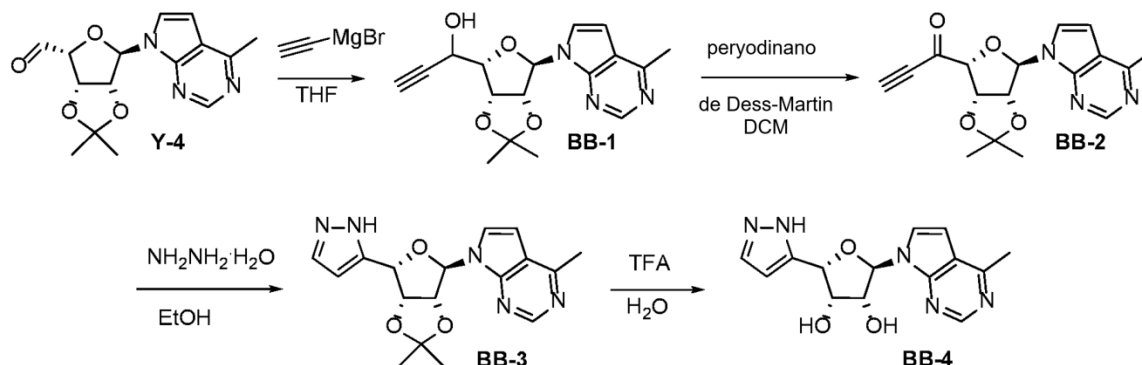
- 15 A una solución del (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (220 mg, 0,725 mmol) en MeOH (2,42 ml) a t.a. se le añadió NaBH_4 (31,1 mg, 0,798 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 3 horas, después se inactivó con agua y se concentró para eliminar el MeOH. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, después el EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en SiO_2 (EtOAc al 50-100 % heptano durante 7 minutos, después MeOH al 0-3 %-EtOAc durante 7 min) para dar AA-1 (192 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,81 (s, 1H), 7,35 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,62 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,31 (dd, J = 3,9, 5,9 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,05-3,88 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,43 (s, 3H)
- 20

25 **Etapa 2: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(hidroximetil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (AA-2)**

- Una mezcla del alcohol AA-1 (24 mg, 0,079 mmol), TFA (2,73 mmol, 209 μl) y H_2O (1,36 mmol, 24,6 μl) se agitó a t.a. Después de 1 hora la mezcla de reacción se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía CFS para dar AA-2 (9,33 mg, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IQPA(+): 266 $[\text{M} + 1]^+$. RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,39 (s, 1H) 6,27-6,29 (m, 1H) 5,47 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 4,95 (d, J = 6,60 Hz, 1H) 3,54 (t, J = 5,38 Hz, 1H) 3,25-3,28 (m, 1H) 3,14 (t, J = 3,79 Hz, 1H) 2,50-2,65 (m, 2H) 1,47 (s, 3H)
- 30

Ejemplo 72 (Esquema BB) (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (BB-4)

Esquema BB



Etapa 1: Síntesis de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-

d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ol (BB-1)

A una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (141 mg, 0,465 mmol) en THF (0,667 ml, 0,3 M) enfriado en un baño de hielo seco y acetona se le añadió bromuro de etinilmagnesio (5,58 ml, 2,79 mmol, 0,5 M). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a t.a. Después de 45 horas la mezcla de reacción se enfrió otra vez en un baño de hielo seco y acetona, después se añadió más bromuro de etinilmagnesio (5,58 ml, 2,79 mmol, 0,5 M). El baño de hielo seco y acetona se sustituyó con un baño de hielo-agua. Después de 6 horas más, la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El EtOAc combinado se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y después se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (heptano/EtOAc 60/40 a 0/100) durante 9 minutos, después MeOH/EtOAc al 0-3 % de MeOH durante 5 minutos para dar BB-1 (70 mg, 46 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. CLEM-IEN(+): 330 [MH]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,61-8,85 (m, 1H) 7,20-7,26 (m, 1H) 6,48-6,69 (m, 1H) 6,04 (s, 1H) 5,45-5,75 (m, 2H) 4,67-4,84 (m, 1H) 4,57 (dd, J = 7,09, 3,67 Hz, 1H) 2,65-2,82 (m, 3H) 1,53-1,70 (m, 3H) 1,33-1,49 (m, 3H)

Etapa 2: Síntesis de 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ona (BB-2)

Una mezcla de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ol (BB-1) (70 mg, 0,21 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (108 mg, 0,255 mmol) en DCM (0,708 ml, c = 0,3 M) se agitó a t.a. Después de 40 minutos la CLEM indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (heptano/EtOAc 60/40 a 0/100) para dar BB-2 (37 mg, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo. CLEM-IEN(+): 328 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,24 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81-5,73 (m, 1H), 5,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,19 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (s, 3H)

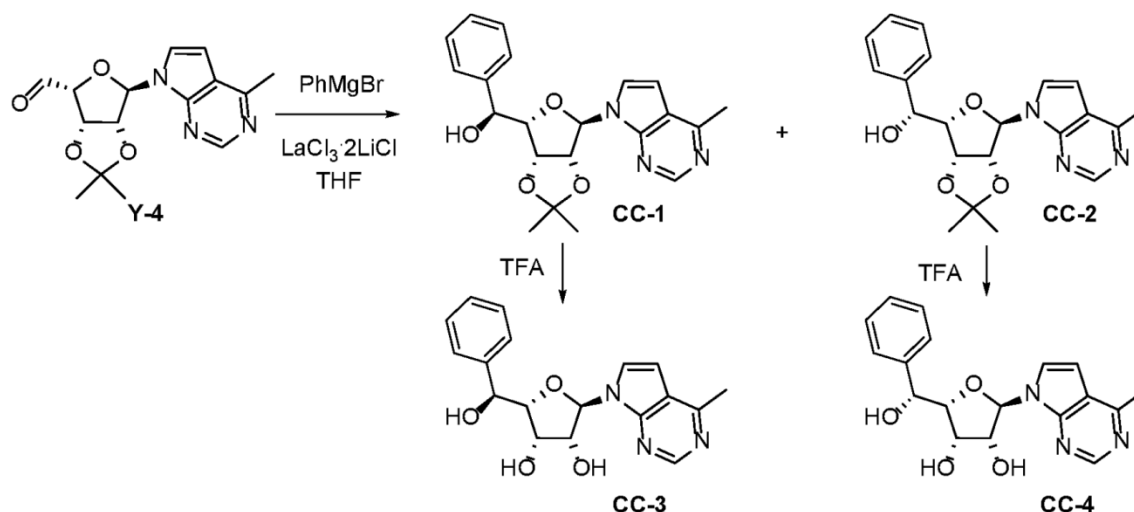
Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (BB-2)

A una solución del 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ona (BB-2) (37 mg, 0,11 mmol) en EtOH (0,377 ml) a t.a. se le añadió hidrazina monohidrato (6,58 ul, 0,136 mmol). Después de 7 minutos la CLEM indicó que la cetona de partida se había consumido. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite, después se purificó por cromatografía de SiO₂ (heptano/EtOAc 6/4 a 0/10 durante 8 min., después MeOH/EtOAc 0/100 a 3/97) para dar 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (BB-3) (23 mg) en forma de un aceite de color pardo rojizo. CLEM-IEN(+): 342 [M+1]⁺.

Se trató 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-(1H-pirazol-5-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (BB-3) (23 mg) con una mezcla de TFA (200 ul) y agua (20 ul) después se agitó a t.a. Después de 4 horas la mezcla de reacción se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía CFS para dar BB-4 (7,51 mg, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido. CLEM-IQPA(+): 302 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,66 (s a, 1H) 7,70 (s a, 1H) 7,59 (s a, 1H) 6,77 (s a, 1H) 6,28-6,58 (m, 2H) 5,76 (s a, 1H) 5,18 (s a, 1H) 4,42 (s a, 1H) 2,73 (s a, 3H).

Ejemplo 73 (Esquema CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-3)**Ejemplo 74 (Esquema CC) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-4)**

Esquema CC



Etapa 1: Síntesis de (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanol (CC-1) y (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(fenil)metanol (CC-2)

- 5 A una solución de LaCl₃·2LiCl 0,6 M (4,01 ml, 2,41 mmol) en THF enfriada en un baño de hielo-agua se le añadió bromuro de fenil magnesio 3 M (0,73 ml, 2,19 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se añadió una solución de (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído (Y-4) (332 mg, 1,09 mmol) en THF (2,19 ml). Después de 17 horas la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl (ac.) saturado y después se diluyó con agua y EtOAc. La fase acuosa permaneció en forma de emulsión debido al exceso de sales. La capa de EtOAc se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Las
- 10 capas de EtOAc agrupadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 0-100 % en heptano) para dar una mezcla 1:1 de diastereómeros (130 mg, 31 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco.

- Los diastereómeros se separaron por CFS (columna Whelk-O1 (S,S) 4,6 x 100 mm 5 u, MeOH al 20 % a 12 MPa, 4 ml/min) para dar CC-1 (56 mg, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 382 [M+1]⁺, > 99 % de e.d., RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,46-7,39 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,12 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 3,8, 5,7 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 3,7, 7,1 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,46 (s, 3H) y CC-2 (41 mg, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 382 [M+1]⁺, - 98 % de e.d., RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,40 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,12 (s a, 1H), 6,48 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 3,4, 5,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 3,3, 7,0 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)
- 20

Etapa 2: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-3)

- 25 El material CC-1 se trató con TFA de una manera similar a la del **ejemplo 71** (Etapa 2, esquema AA). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 60-100 %-heptano durante 8 minutos, después MeOH al 0-5 %-EtOAc durante 8 minutos) para dar CC-3 (17 mg, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 342 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,43-5,27 (m, 3H), 4,85 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,76 (dd, J = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 2,1, 8,9 Hz, 1H), 4,30 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H)
- 30

Etapa 3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(fenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (CC-4)

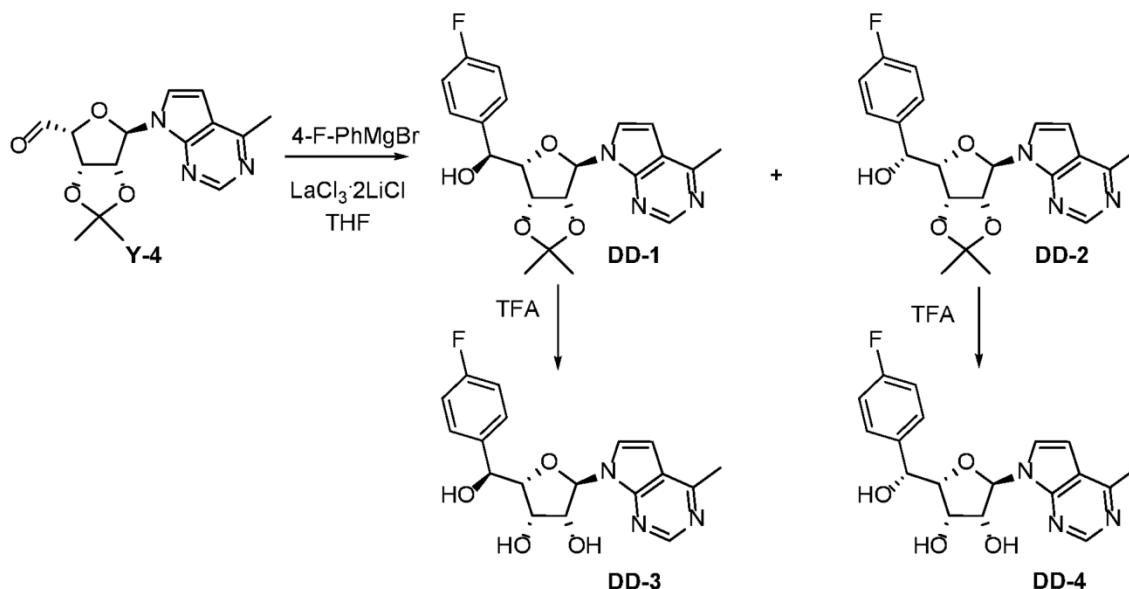
- El material CC-2 se trató con TFA de una manera similar a la del **ejemplo 71** (Etapa 2, esquema AA). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 60-100 %-heptano durante 8 minutos, después MeOH al 0-5 %-EtOAc durante 8 minutos) para dar CC-4 (8 mg, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 342 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,52 (s a, 1H), 5,29-5,16 (m, 2H), 4,86 (dd, J = 3,5, 7,9 Hz, 1H), 4,79 (s a, 1H), 4,40 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 3,65 (s a, 1H), 2,66 (s,
- 35

3H)

Ejemplo 75 (Esquema DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-3)

5 **Ejemplo 76 (Esquema DD) (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-4)**

Esquema DD



Etapas 1: Síntesis de (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (DD-1) y (R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (DD-2).

10 Los compuestos se prepararon con un procedimiento similar al de CC-1 y CC-2 (Esquema CC) usando bromuro de 4-F-fenil magnesio en lugar de bromuro de fenil magnesio. Los diastereómeros se separaron por CFS (columna Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3 u MeOH al 20 % a 12 MPa, 4 ml/min) para dar DD-1 (63 mg, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 400 [M+1]⁺, > 99 % de e.d., RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 5,5, 8,4 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,64 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 3,9, 5,6 Hz, 1H), 5,05-4,82 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 3,8, 7,5 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,46 (s, 3H) y DD-2 (55 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 400 [M+1]⁺, > 99 % de e.d., RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,69 (s a, 1H), 7,47 (dd, J = 5,5, 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 3,7, 5,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 3,4, 7,1 Hz, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,38 (s, 3H)

Etapas 2: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-3)

25 El material DD-1 se trató con TFA de una manera similar a la del ejemplo 71 (Etapas 2, esquema AA). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 60-100 %-heptano durante 9 minutos, después MeOH al 0-5 %-EtOAc durante 5 minutos) para dar DD-3 (37 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 360 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,61 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,43 (s a, 2H), 6,99 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,68 (s a, 1H), 6,27 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,96 (s a, 2H), 4,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (s a, 1H), 2,68 (s a, 3H).

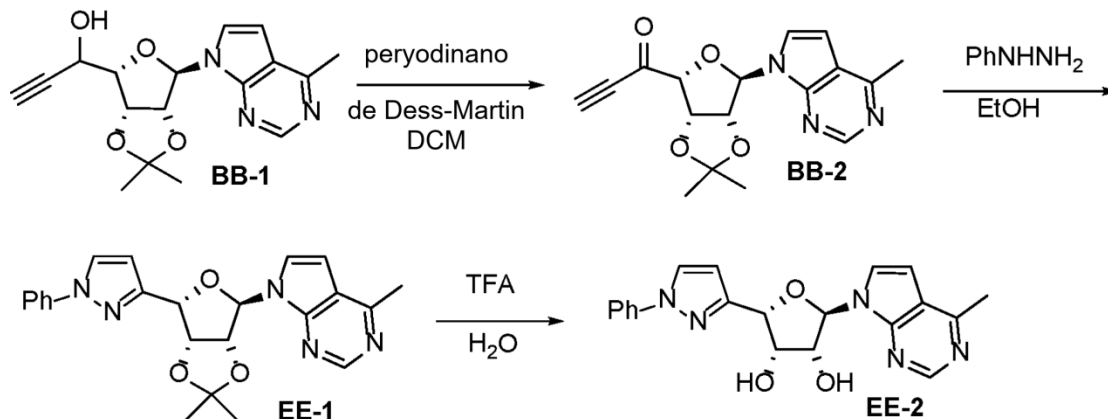
30 **Etapas 3:** Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (DD-4).

35 El material DD-2 se trató con TFA de una manera similar a la del ejemplo 71 (Etapas 2, esquema AA). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 60-100 %-heptano durante 9 minutos, después MeOH al 0-3 %-EtOAc durante 4 minutos) para dar DD-4 (26 mg, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 360 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 6,0, 8,2 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,46 (s a, 1H), 5,29 (d, J =

4,2 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,92-4,69 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 3,63 (s a, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (s, 1H)

Ejemplo 77 (Esquema FF) (2S,3S,4R,5R)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (EE-2)

Esquema EE



5

Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-dimetil-6-(1-metil-1H-pirazol-3-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (EE-1)

Una solución de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)prop-2-in-1-ol (BB-1) (99 mg, 0,30 mmol) y peryodinato de Dess-Martin (153 mg, 0,361 mmol) en DCM (3,0 ml) se agitó a t.a. durante 3 horas, después se inactivó con tiosulfato de sodio al 10 % (ac.). La capa acuosa se extrajo con DCM, después la capa combinada de DCM se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 40-100 % en heptano), para dar BB-2.

Una mezcla de BB-2 y fenil hidrazina (33 ul, 0,331 mmol) en EtOH (3 ml) se agitó a t.a. durante 1 hora, después se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 0-50 % en heptano), para dar EE-1 (55 mg, 44 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo. CLEM-IEN(+): 418 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 (s a, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 3,8, 5,5 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

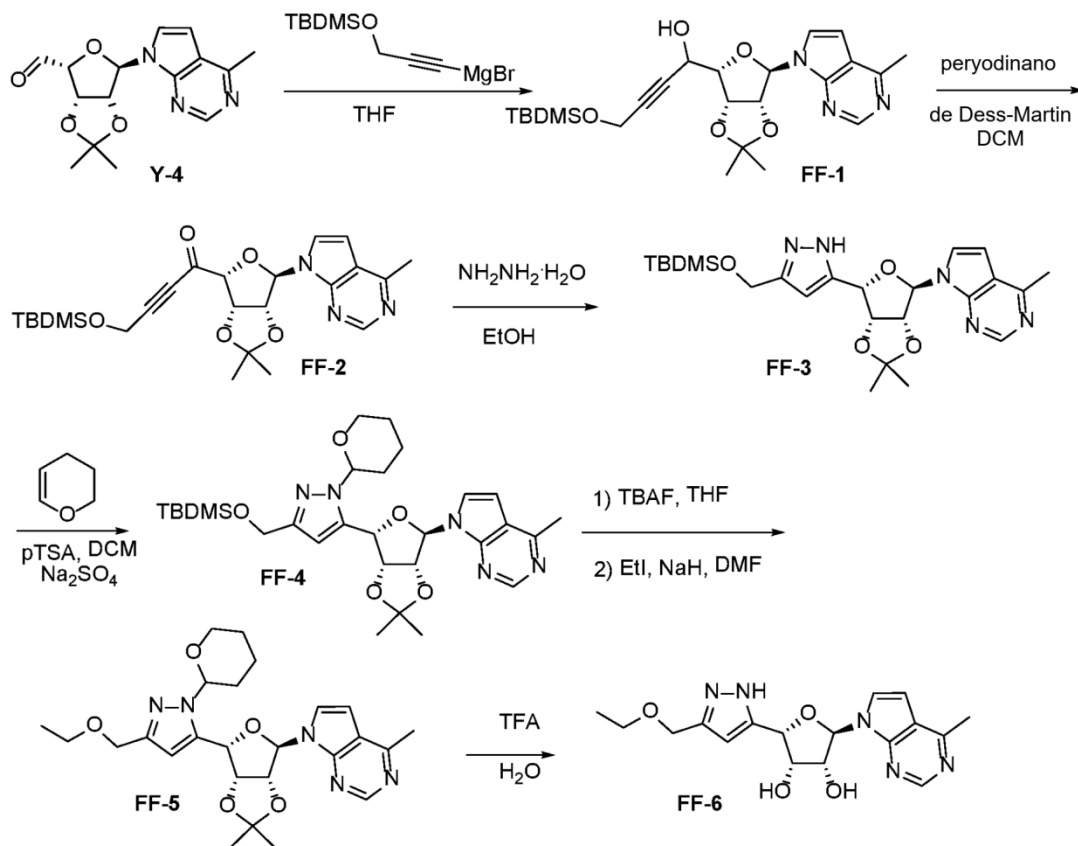
Etapa 2: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (EE-2)

El material EE-1 se trató con TFA de una manera similar a la del **ejemplo 71** (Etapa 2, esquema AA). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 60-100 %-heptano durante 8 minutos, después MeOH al 0-3 %-EtOAc durante 6 minutos) para dar EE-2 (34 mg, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 378 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,34-7,23 (m, 1H), 6,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H)

Ejemplo 78 (Esquema GG) (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(etoximetil)-1H-pirazol-5-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FF-6)

30

Esquema FF



Etapas 1: Síntesis de 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimethyl-6-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)but-2-in-1-ol (FF-1)

El compuesto FF-1 se preparó de una manera similar a la de BB-1 (Esquema BB) usando bromuro de (3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)prop-1-in-1-il)magnesio en lugar de bromuro de etinil magnesio. (289 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un cristal de color ámbar. CLEM-IEN(+): 474 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,20 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,11-5,96 (m, 1H), 5,76-5,62 (m, 1H), 5,51 (dd, J = 3,8, 5,7 Hz, 1H), 4,87-4,68 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 3H), 1,50-1,37 (m, 3H), 0,97-0,76 (m, 9H), 0,19-0,00 (m, 6H)

Etapas 2: Síntesis de 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimethyl-6-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)but-2-in-1-ona (FF-2)

El compuesto FF-2 se preparó de una manera similar a la de BB-2 (Esquema BB) usando peryodinato de Dess-Martin para dar material (195 mg, 68 % de rendimiento) en forma de un cristal de color ámbar. CLEM-IEN(+): 472 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,79-5,71 (m, 1H), 5,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,18 (s, 6H)

Etapas 3: Síntesis de 7-((3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(3-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1*H*-pirazol-5-yl)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (FF-3)

A una solución de la 4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1-((3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-2,2-dimethyl-6-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)but-2-in-1-ona (FF-2) (195 mg, 0,413 mmol) en EtOH (1,38 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (22 ul, 0,455 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y después se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 0-50 % en heptano) para dar FF-3 (124 mg, 62 % de rendimiento) en forma de un aceite de color ámbar. CLEM-IEN(+): 486 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,77 (s, 1H), 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 3,5, 5,5 Hz, 1H), 4,88-4,67 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (d, J = 2,2 Hz, 6H)

Etapas 4: Síntesis de 7-((3*aR*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-(3-(((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-yl)-1*H*-pirazol-5-yl)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (FF-4)

Una mezcla del 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetil-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-3) (124 mg, 0,255 mmol), dihidropirano (116 ul, 1,28 mmol), Na₂SO₄ (300 mg, 2,11 mmol) y PTSA (4 mg, 0,0255 mmol) en DCM (0,85 ml) se agitó a t.a. durante 31 horas, después se inactivó con NaHCO₃(ac.) saturado. La capa de DCM se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 0-70 %/heptano para dar

5 FF-4 (105 mg, 72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. CLEM-ESI(+): 570 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,76 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,61-6,51 (m, 1H), 6,42 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,90-5,75 (m, 1H), 5,57-5,36 (m, 2H), 5,33-5,22 (m, 1H), 4,86-4,62 (m, 2H), 4,16-3,92 (m, 1H), 2,82-2,60 (m, 3H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 9H), 0,15-0,00 (m, 6H).

10 **Etapla 5: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(etoximetil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-5)**

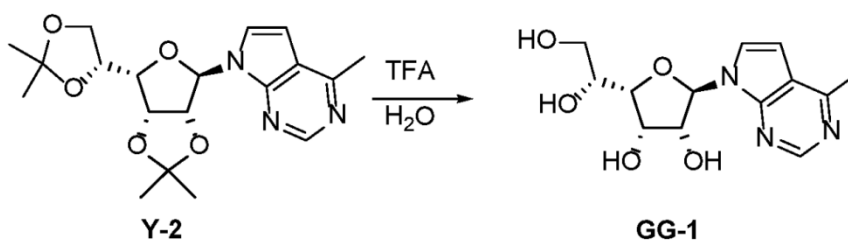
A una solución de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (FF-4) (105 mg, 0,184 mmol) en THF (614 ul) a t.a. se le añadió TBAF 1 M en THF (276 ul, 0,276 mmol). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se concentró hasta un aceite, después se volvió a disolver en EtOAc. El EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se disolvió en DMF (614 ul), después se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió yoduro de etilo (57 mg, 0,369 mmol) seguido de NaH (9 mg, 0,221 mmol). Después de 4 horas la mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl(ac.) saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, después se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de SiO₂ (EtOAc al 20-80 %-heptano) para dar FF-5 (50 mg, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. CLEM-IEN(+): 484 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,76 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,57-6,52 (m, 1H), 6,48 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,91-5,77 (m, 1H), 5,56-5,45 (m, 1H), 5,42 (ddd, J = 2,4, 4,9, 10,0 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 3,7, 5,4 Hz, 1H), 4,72-4,42 (m, 2H), 4,11-3,94 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 3,48 (cd, J = 7,0, 10,6 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,45-2,21 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 1H), 1,64 (d, J = 2,4 Hz, 5H), 1,41 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,19 (c, J = 7,1 Hz, 3H).

20 **Etapla 6: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(etoximetil)-1H-pirazol-5-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FF-6)**

El compuesto FF-5 se trató con TFA de manera similar a la del **ejemplo 71** (Etapla 2, esquema AA). El material en bruto resultante se purificó por cromatografía CFS para dar FF-6 (5 mg, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CLEM-IEN(+): 360 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,56 (s a, 1H), 5,01 (s a, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,20 (s a, 1H), 3,44 (c, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,11 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

30 **Ejemplo 79 (Esquema HH) (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-dihidroxi-etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GG-1)**

Esquema GG

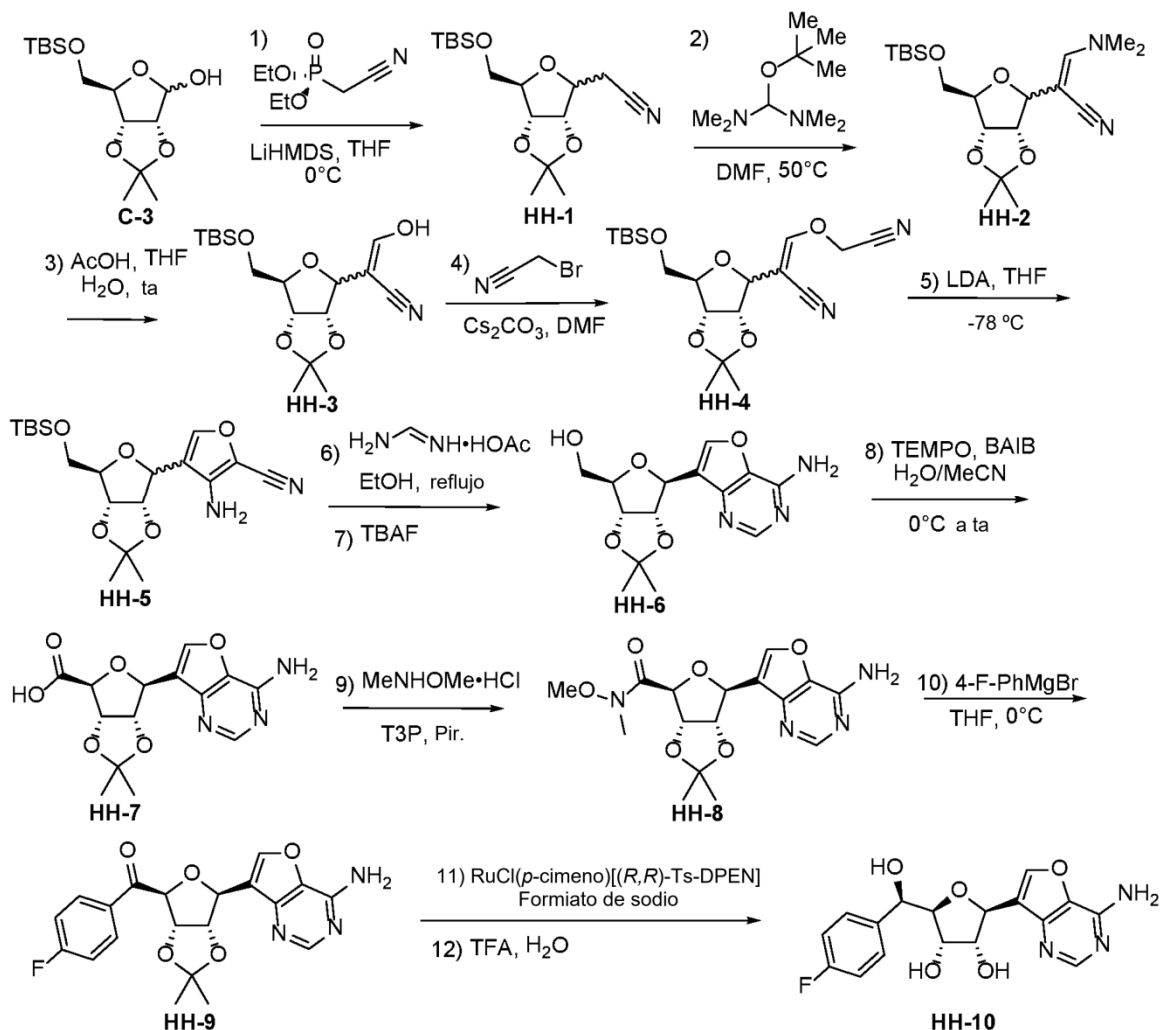


35 **Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-dihidroxi-etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GG-1)**

Una mezcla de 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Y-2) (59 mg, 0,16 mmol), TFA (250 ul), y agua (50 ul) se agitó a t.a. durante 23 horas, después se diluyó con tolueno (1 ml) y se concentró hasta un aceite. El aceite en bruto se purificó por CFS (columna ZymorSpher Diol Monol 150 x 21,2 mm con MeOH al 10-25 % a 6 %/min, 10 MPa, 58 ml/min) para dar (2S,3S,4R,5R)-2-(1,2-dihidroxi-etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GG-1) (18 mg, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido. CLEM-IQPA(+): 296 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,69 (s, 1H) 7,71 (d, J = 3,91 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,33 (d, J = 6,85 Hz, 1H) 4,90 (dd, J = 6,85, 4,40 Hz, 1H) 4,52 (dd, J = 6,36, 3,42 Hz, 1H) 4,40 (t, J = 3,79 Hz, 1H) 4,03 (d, J = 5,38 Hz, 1H) 3,61-3,77 (m, 2H) 2,76 (s, 3H)

40 **Ejemplo 80 (Esquema HH) (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (HH-10)**

Esquema HH



Síntesis de 2-((3aS,6R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)acetonitrilo (HH-1)

- Etapa 1: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y enfriado en una corriente de argón, se le añadió (diethylfosfona)acetonitrilo (1,91 ml, 11,8 mmol) y THF (105 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió LHMDS (11,8 ml, 11,8 mmol, solución 1 M en hexanos) gota a gota. La solución se agitó durante 1 h a 0°C seguido de la adición gota a gota de C-3 (Esquema C) en forma de una solución en THF (10 ml). La reacción se controló por TLC empleando tinción de KMnO_4 para la visualización. Después de 1,5 h la reacción se consideró completa. La reacción se inactivó en sentido inverso mediante la adición en una mezcla de agua/hielo (-250 ml) y la solución se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. Las fases se separaron y el producto se extrajo con 3 porciones (-50 ml) de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50 g SiO_2 , Biotage, hept. al 100 % a EtOAc al 15 %/hept., fracciones de 27 ml) para proporcionar el compuesto HH-1 (3,14 g, 97 %) en forma de un aceite incoloro en una proporción 2,5:1 de productos ciclados: no ciclados. La mezcla se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ^1H integrada para el producto ciclado (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 4,68-4,75 (m, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 4,11-4,24 (m, 2H), 3,74 (dd, $J = 2,32, 7,83$ Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,70 (dd, $J = 4,03, 6,11$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 6,72$ Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 0,86-0,92 (m, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). RMN ^1H integrada para el producto no ciclado (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,03 (dd, $J = 3,85, 16,20$ Hz, 1H), 5,75 (dd, $J = 2,02, 16,20$ Hz, 1H), 4,86 (d, $J = 5,99$ Hz, 1H), 4,81-4,84 (m, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 3,06$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,10 (s, 3H).

Síntesis de 3-amino-4-((3aS,6R,6aR)-6-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)furan-2-carbonitrilo (HH-5)

Etapa 2: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-1 (1,28 g, 3,91 mmol), se le añadió DMF (20 ml) y *t*-butoxi-bis(dimetilamino)-metano (6 ml, 29,1 mmol). El matraz se puso en un

baño de arena y se calentó a 50 °C durante 70 h. El matraz se retiró del baño de arena y se dejó enfriar a ta. La reacción se transfirió a un embudo de decantación con MTBE y la solución se lavó con 3 porciones de agua, 1 porción de salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto HH-2 (1,5 g) en forma de un aceite viscoso de color naranja. El material en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

5 Etapa 3: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-2 en bruto (1,50 g), se le añadió agua (30 ml) y ácido acético (0,9 ml). La reacción se agitó a ta durante 4 h y se añadió una alícuota más de ácido acético (0,9 ml). La reacción se agitó durante 24 h más y se añadió otra alícuota de ácido acético (1,8 ml). Después de agitar durante 22 h más, la reacción se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. La solución se lavó con una porción de agua, 2 porciones de NaHCO₃ ac. semisaturado, 1 porción de salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto HH-3 (1,21 g) en forma de un aceite de color amarillo. El material en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

10 Etapa 4: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-3 en bruto (1,21 g), se le añadió DMF (40 ml), carbonato de cesio (1,33 g, 4,08 mmol) y bromoacetronitrilo (0,28 ml, 4,08 mmol). La reacción se agitó a ta y se monitorizó por TLC empleando tinción de KMnO₄ para la visualización. Después de 2 h la reacción se consideró completa. La reacción se interrumpió con agua y se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 2 porciones de agua y 1 porción de salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (50 g SiO₂, Biotage, hept. al 100 % a EtOAc al 40 %/hept., fracciones de 21 ml) para proporcionar el producto deseado HH-4 (0,71 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto deseado se obtuvo en forma de una mezcla de isómeros y se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

15 Etapa 5: A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-4 (0,71 g, 1,80 mmol), se le añadió THF (45 ml). La solución se enfrió a -78 °C seguido de la adición gota a gota de LDA (4,5 ml, 9,00 mmol, solución 2 M en THF/n-heptano/etilbenceno). La solución se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió a -78 °C con NH₄Cl ac. semisaturado (100 ml) y se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 g SiO₂, Biotage, hept. al 100 % a EtOAc al 30 %/hept., fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto HH-5 (322 mg, 21 % en 4 etapas) en forma de un aceite viscoso de color naranja. El producto se aisló en forma de una mezcla 3:1 de anómeros que favorece el isómero beta. CLEM [M+H] 395; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,09 (s, 3H) 0,12 (s, 3H) 0,91 (s, 9H) 1,37 (s, 3H) 1,51 (s, 3H, diastereómero secundario) 1,59 (s, 3H) 3,83 (dd, J = 11,37, 2,45 Hz, 2H) 3,91 (dd, J = 11,37, 2,45 Hz, 1H) 4,15 (c, J = 2,57, Hz, 1H) 4,20-4,23 (m, 1H, diastereómero secundario) 4,62 (t, J = 6,24 Hz, 1H) 4,75 (d, J = 5,75 Hz, 1H) 4,81 (dd, J = 6,72, 3,42 Hz, 2H) 4,83 (d, J = 4,03 Hz, 1H, diastereómero secundario) 4,92 (d, J = 5,99 Hz, 1H, diastereómero secundario) 5,14 (d, J = 4,03 Hz, 1H, diastereómero secundario) 7,22 (s, 1H) 7,25 (s, 1H, diastereómero secundario).

Síntesis de ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (HH-6)

20 Etapa 6: A un recipiente de microondas, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-5 (322 mg, 0,816 mmol), se le añadió sal de ácido acético de formamidina (2,55 g, 24,5 mmol) y etanol (10 ml). El vial se cerró herméticamente con un tapón de teflón, se colocó en un bloque de calentamiento y se calentó a 90 °C durante 3 días. El matraz se retiró del bloque de calentamiento y se dejó enfriar a ta. La reacción se interrumpió con agua y se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 porción de salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (250 mg) en forma de un aceite de color pardo que contenía algo de subproducto desililado.

25 Etapa 7: La mezcla en bruto se disolvió en THF (4,0 ml) seguido de la adición gota a gota de fluoruro de tetrabutilamonio (1,22 ml, 1,22 mmol, solución 1 M en THF). La reacción se agitó a ta durante 21 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (25 g SiO₂, Biotage, hept. al 100 % a EtOAc al 100% a MeOH al 10 %/EtOAc, fracciones de 15 ml) para proporcionar el anómero principal (HH-6) (97 mg, 39 % en 2 etapas) en forma de una goma de color naranja. El anómero secundario (40,9 mg, 16 % en 2 etapas) se aisló también en forma de una goma de color naranja. CLEM [M+H] 308; RMN ¹H (anómero beta) (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,89 (s a, 2H), 5,05 (dd, J = 0,92, 5,81 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 4,89 (t, J = 5,99 Hz, 1H), 4,45-4,49 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 1,59, 12,59 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 1,53, 12,53 Hz, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). RMN ¹H (anómero alfa) (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,40 (s a, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,86 (s a, 2H), 5,39 (d, J = 3,06 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 3,79, 5,50 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 5,87 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,40 Hz, 1H), 3,72-3,87 (m, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Síntesis de ácido (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (HH-7)

30 Etapa 8: A un matraz de fondo cónico, equipado con una barra de agitación y que contenía HH-6 (97,0 mg, 0,316 mmol), se le añadió acetronitrilo (2,8 ml) y agua (0,7 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió diacetoxiyodosobenceno (224 mg, 0,694 mmol), seguido de la adición de TEMPO (9,86 mg, 0,063 mmol). La solución

se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después el baño de hielo se retiró. La solución se dejó calentar a ta gradualmente. La reacción se agitó a ta durante 20 h. La solución se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (10 g SiO₂, Biotage, hept. al 100 % a MeOH al 10 %/EtOAc, fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto HH-7 (75,9 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM [M+H] 322; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 5,27 (d, J = 4,52 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 2,45, 5,87 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 2,32 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Síntesis de (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (HH-8)

Etapa 9: A un recipiente de 4 dram, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-7 (75,9 mg, 0,236 mmol), se le añadió clorhidrato de dimetilhidroxilamina (26,5 mg, 0,272 mmol), EtOAc (0,33 ml) y piridina (0,11 ml). La solución se enfrió a 0 °C seguido de la adición de anhídrido 1-propanofosfónico (0,3 ml, 0,500 mmol, 50 % en peso, solución en EtOAc). La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con 0,42 ml de ácido cítrico ac. al 20 % y los contenidos del recipiente se extrajeron con 3 porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 1 porción de NaHCO₃ ac. semisaturado, 1 porción de salmuera semisaturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con 3 porciones de 3:1 CHCl₃/*i*-PrOH. La segunda ronda de extractos orgánicos se secó (MgSO₄), se filtró, se combinó con la primera ronda de extractos y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (10 g SiO₂, Biotage, hept. al 100 % a EtOAc al 100 % a MeOH al 10 %/EtOAc, fracciones de 9 ml) para proporcionar el producto deseado contaminado con una impureza secundaria. El residuo se volvió a someter a cromatografía en columna ultrarrápida (10 g SiO₂, Biotage, hept. al 100 % a MeOH al 10 %/EtOAc, fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto HH-8 (29,2 mg, 34 %) en forma de un cristal incoloro. CLEM [M+H] 365; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,71 (s a, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,98-5,20 (m, 3H), 3,77 (s a, 3H), 3,22 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

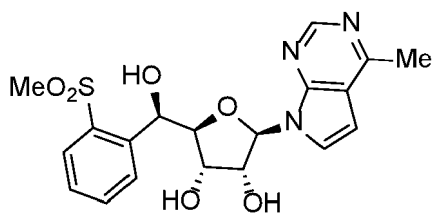
Síntesis de (2S,3R,4S,5R)-2-(4-aminofuro[3,2-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahydrofuran-3,4-diol (HH-10)

Etapa 10: A un recipiente de reacción secado al horno, equipado con una barra magnética y que contenía HH-8 (29,2 mg, 0,080 mmol), se le añadió THF (0,4 ml). La solución se enfrió a 0 °C seguido de la adición gota a gota de bromuro de 4-fluorofenil-magnesio (0,16 ml, 0,160 mmol, solución 1 M en THF). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h y se añadió una alícuota más de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (0,16 ml, 0,160 mmol, solución 1 M en THF). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h más. La reacción se interrumpió a 0 °C con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó más con agua. A la solución se le añadió EtOAc y las fases se separaron con una pipeta. La fase acuosa se extrajo con 2 porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se filtraron sobre un lecho de MgSO₄ y las sales se lavaron con varias porciones pequeñas de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar HH-9 (32 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro contaminado con impurezas secundarias. El material en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. CLEM [M+H] 400; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,12 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 5,44, 8,86 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 5,56, 8,50 Hz, 2H), 5,52 (dd, J = 2,02, 6,05 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,30 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

Etapa 11: A un matraz de fondo cónico, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía HH-9 en bruto (32 mg, 0,080 mmol), se le añadió formiato de sodio (218 mg, 3,20 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(R,R)-Ts-DPEN] (5,1 mg, 0,008 mmol). El matraz se purgó con argón seguido de la adición de EtOAc desgasificado (0,33 ml) y agua (1,34 ml). La reacción se agitó a ta durante 30 minutos y una se añadió una porción más de EtOAc (1,0 ml) para mejorar la solubilidad. Se dejó que la reacción continuara con agitación a ta durante 13 h. La reacción se concentró al vacío y la solución acuosa del producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. El análisis por CLEM indica que la r.d. es ~2:1.

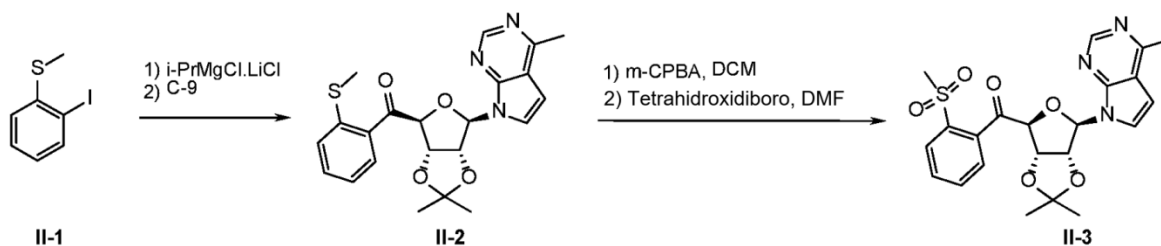
Etapa 12: Al matraz de fondo cónico que contenía la solución acuosa del producto en bruto se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). La reacción se agitó a ta durante 1 h, seguido de concentración al vacío. El residuo se recogió en metanol (5 ml) y se volvió a concentrar al vacío. Este procedimiento se repitió 3 veces más. El residuo se purificó mediante CLAP preparativa (columna Lux Cellulose-1 4,6x100 mm 3 u, MeOH al 25 % a 12 MPa, 4 ml/min) para separar los diastereómeros proporcionando el compuesto del título JJ-10 (diastereómero principal, 17,02 mg) en forma de un sólido de color blanco que contenía una impureza secundaria. El material se volvió a purificar mediante cromatografía de intercambio iónico (Varian SCX 20 cc 5 g, MeOH al 100 % a NH₃ 7 N al 100 %/MeOH) para proporcionar el compuesto HH-10 (7,5 mg, 26 % en 3 etapas, 99 % de e.d) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H] 362; [α]_D²² = -27,3 (c = 0,1, MeOH); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 5,56, 8,38 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,86 Hz, 2H), 5,01 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 5,14, 8,68 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 0,98, 2,32 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 5,14 Hz, 1H).

Ejemplo 81 ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(2-(metilsulfonil)fenil)metanona



La síntesis de los **ejemplos 81** siguió procedimientos similares a los de las etapas 9-11 del Ejemplo 9 (Esquema C) con el reactivo de Grignard apropiado y una etapa adicional de oxidación mostrada en el esquema II. CLEM [M+1] 442; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,67-8,64 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,61-7,53 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,25-6,22 (m, 1H), 6,22-6,18 (m, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 5,35-5,31 (m, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Esquema II



Etapas 1: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(2-(metiltio)fenil)metanona (II-2)

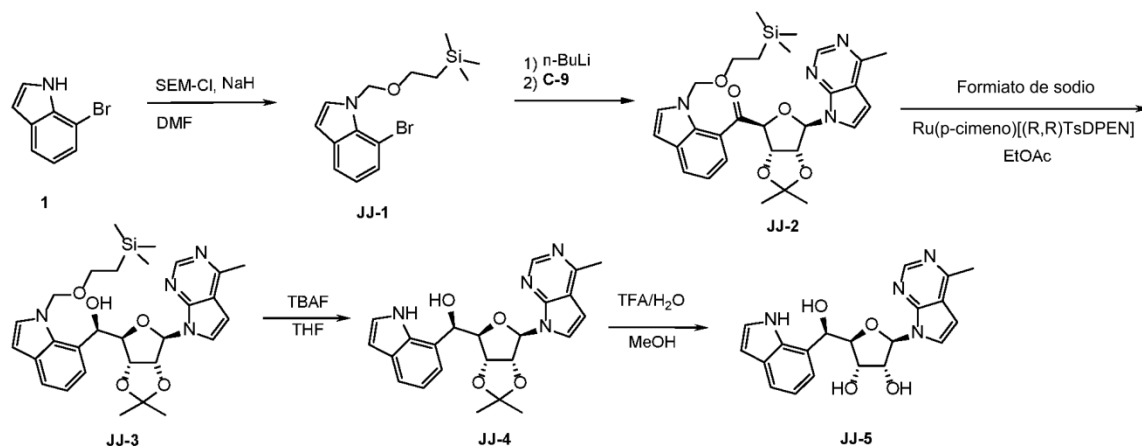
10 A una solución de 2-yodotioanisol (500 mg, 2 mmol) en THF seco (8 ml) se le añadió iPrMgCl.LiCl (1,54 ml, 2 mmol, 1,3 M) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 20 min. La mezcla cambió a un color amarillo claro. Se añadió C-9 (200 mg, 0,552 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. La mezcla se dejó calentar a ta (15 °C) lentamente después a ta (15 °C) durante 30 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (400 mg). El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para proporcionar **II-2** (130 mg, 55,4 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+23] 448

Etapas 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(2-(metilsulfonyl)fenil)metanona (II-3)

20 A una solución de **II-2** (130 mg, 0,306 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió m-CPBA (248 mg, 1,22 mmol) a ta (15 °C). La mezcla se agitó a ta (15 °C) durante 20 h. La CLEM mostró que el pico principal fue de 474 (M+16+1), se formó N-óxido. La mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (10 ml), seguido de tetrahidrodiboro (164 mg, 1,83 mmol). La mezcla se agitó a ta (15 °C) durante 20 min. La CLEM mostró que se había formado el producto deseado. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (500 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para proporcionar **II-3** (130 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 458; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,57 (td, J = 2,1, 4,8 Hz, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,34 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 2,8, 6,3 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 3,0, 6,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,68 (s a, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,39 (s, 3H)

Ejemplo 82 ((2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1H-indol-7-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJ-5))

Esquema JJ

**Etap 1: Síntesis de 7-bromo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol (JJ-1)**

5 A una solución de 7-bromoindol (1,9 g, 9,692 mmol) en DMF seca (20 ml) se le añadió NaH al 60 % (581 mg, 14,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió SEM-Cl (1,78 g, 10,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta (15 °C) durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que la mayoría del material de partida se consumió y se formó una mancha nueva. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (3 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0-10 % para proporcionar **JJ-1** (2,3 g, 72,7%) en forma de un aceite incoloro. La RMN H mostró que aproximadamente un 10 % del material de partida permaneció. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,88-5,83 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 2H), 0,94-0,87 (m, 2H), -0,04--0,10 (m, 9H)

Etap 2: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)metanona (JJ-2)

15 A una solución incolora de **JJ-1** (661 mg, 2,03 mmol) en THF seco (6 ml) se le añadió n-BuLi 2,5 M (0,891 ml, 2,23 mmol) a -85~-90 °C durante 10 min. La solución de color amarillo claro resultante se agitó a -85~-90 °C durante 1 h, tiempo en el que se formó algo de sólido. A la suspensión de color blanco, se le añadió una solución de C-9 (200 mg, 0,552 mmol) en THF seco (2 ml) a -85 °C. La mezcla se agitó a -85 °C durante 2 h, después se inactivó con NH₄Cl ac. La CLEM mostró que la mayoría de **C-9** se consumió y se observó el compuesto deseado. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (400 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo de 0-100 % para proporcionar **JJ-2** (80 mg, 26,4 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM [M+23] 571

Etap 3: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indol-7-il)metanol (JJ-3)

25 El compuesto **JJ-2** se sometió a reducción de una manera similar a la de la etapa 10 del esquema C para dar **JJ-3**. CLEM [M+23] 573

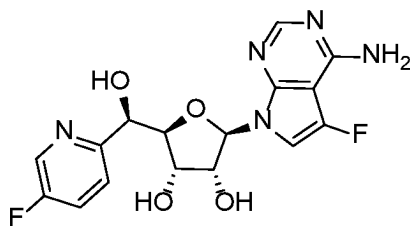
Etap 4: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(1H-indol-7-il)metanol (JJ-4)

30 A una solución de **JJ-3** (60 mg, 0,109 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (2 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante un fin de semana. La CLEM mostró que la mayoría del material de partida se consumió y el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (20 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **JJ-4** en bruto (24 mg, 52,4 %) en forma de un sólido de color amarillo, usado directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 421

Etap 5: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1H-indol-7-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJ-5)

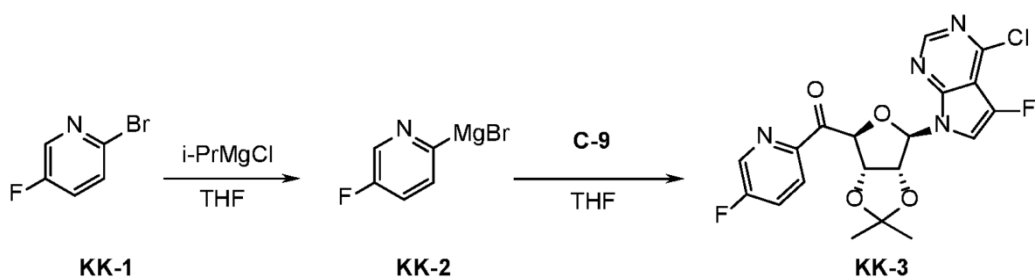
35 El compuesto **JJ-4** se sometió a condiciones de desprotección de una manera similar (Etap 10, esquema C) para dar **JJ-5**. CLEM [M+1] 381; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,71 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 1H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,73 (dd, J = 5,3, 7,3 Hz, 1H), 4,54-4,45 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H)

Ejemplo 83 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(5-fluoropiridin-2-il)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol



5 El compuesto del título (**Ejemplo 83**) se preparó de manera análoga a la del **ejemplo 60 (Esquema R)** en el que se sustituyó cloruro de 3-fluoro-2-piridilmagnesio en lugar de bromuro 3,4-difluorofenilmagnesio. CLEM [M+23] 402; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,74 (dt, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (s a, 2H), 6,46 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 3,9 Hz, 1H)

Esquema KK



10

Etapa 1: Síntesis de bromuro de 5-fluoropiridin-2-il)magnesio (KK-2)

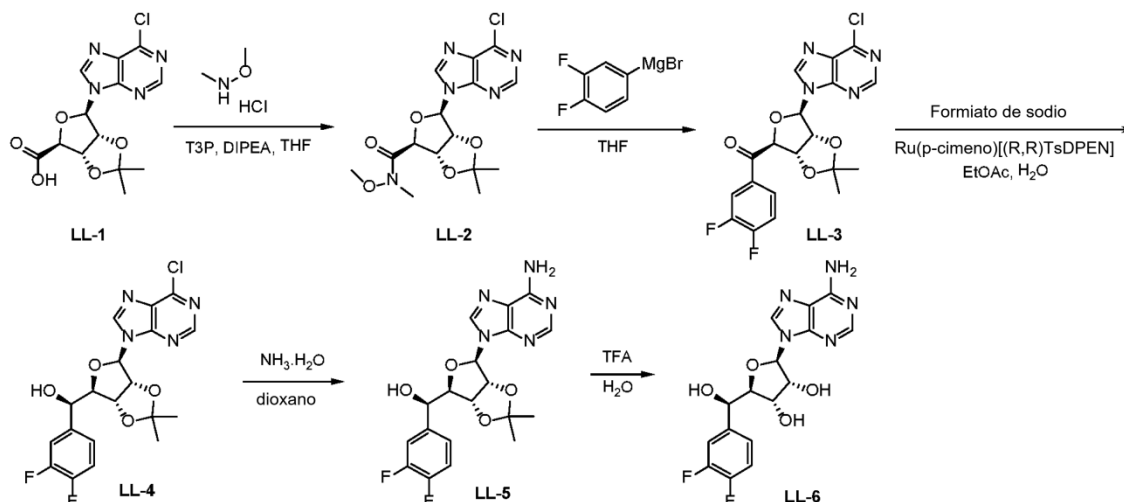
15 A una solución de color amarillo claro de 2-bromo-fluoropiridina (1 g, 5,68 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió iPrMgCl.LiCl (1,3 M en THF, 4,37 ml, 5,68 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta (20 °C) durante 2 h. La reacción cambió de clara a oscura. Se inactivó una alícuota con acetona y la TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena con alta polaridad. La mezcla se usó directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(5-fluoropiridin-2-il)metanona (KK-3)

20 A una solución de **C-9** (100 mg, 0,250 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió **2** (~0,386 M en THF, recién preparado, 1,29 ml, 0,499 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta (20 °C) durante 2 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y el que pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (128 mg), se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 437

25 **Ejemplo 84** (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (LL-6)

Esquema LL



Etapas 1: ((3*S*,4*S*,6*R*,6*A**R*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-*N*-metoxi-*N*,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-carboxamida (LL-2)

5 A una suspensión de **LL-1** (Biorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 1618-1629) (1,00 g, 2,93 mmol) y *N*,*O*-dimetilhidroxilamina HCl (429 mg, 4,40 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIPEA (1,14 g, 8,80 mmol) y T3P al 50 % (2,80 g, 2,57 ml, 4,40 mmol) a t.a. (12 °C). La solución incolora resultante se agitó a t.a. (12 °C) durante 20 h. La TLC (DCM:MeOH = 10:1, UV) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NH₄Cl ac. (50 ml), NaHCO₃ ac. (50 ml) y salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el residuo (1,35 g) en forma de un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (MeOH:DCM, 0-10 %) para dar **LL-2** (1,10 g, 97,7 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM [M+23] 406; RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ ppm 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,43 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,30-5,27 (m, 1H), 5,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,43 (s, 3H)

15 **Etapas 2:** ((3*S*,4*S*,6*R*,6*A**R*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (LL-3)

20 A una solución de color amarillo claro de **LL-2** (500 mg, 1,30 mmol) en THF seco (19,5 ml) se le añadió bromuro de 3,4-difluorofenil-magnesio (0,5 M en THF, 4,95 ml, 2,48 mmol) a 5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5 °C durante 10 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1, UV) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha UV buena. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (40 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **LL-3** en bruto (800 mg, 141 %, pureza: 70 %) en forma de una goma de color amarillo, usado directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 437

Etapas 3: (*R*)-((3*A**R*,4*R*,6*R*,6*A**R*)-6-(6-cloro-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (LL-4)

25 A la suspensión de **LL-3** en bruto (800 mg, -1,3 mmol) en EtOAc/H₂O (2 ml/8 ml) (purgado con argón o nitrógeno durante 30 min) se le añadió Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (20 mg, 0,031 mmol, 10 mg/ml de EtOAc) y formiato de sodio (1,30 g, 19,1 mmol, ~ 2,5 mol/l H₂O) a t.a. (14 °C). La mezcla de color amarillo resultante se agitó a ta (14 °C) durante 20 h. La CLEM mostró que el material de partida se había consumido y se detectó el compuesto deseado. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se habían formado dos manchas principales. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (630 mg) en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-78 % para proporcionar **LL-4** (280 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM [M+1] 439; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,39-7,24 (m, 2H), 7,07 (s a, 1H), 6,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 2,5, 6,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 2,4, 6,1 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 2,5, 5,0 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

35 **Etapas 4:** Síntesis de (*R*)-((3*A**R*,4*R*,6*R*,6*A**R*)-6-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (LL-5)

40 Una solución de **LL-4** (70 mg, 0,16 mmol) en dioxano/NH₃.H₂O (2 ml/2 ml) se calentó con microondas a 120 °C durante 20 min. La TLC (DCM:MeOH = 10:1) y la CLEM mostraron que el material se había consumido y apareció una nueva mancha. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (90 mg) en forma de un sólido de color

amarillo. El producto en bruto se purificó por TLC prep. (DCM:MeOH = 15:1) para dar **LL-5** (38 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 420; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,39 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 3,1, 6,1 Hz, 1H), 5,08 (dd, J = 2,0, 6,3 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 2,0, 5,8 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

5

Etapa 5: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (LL-6)

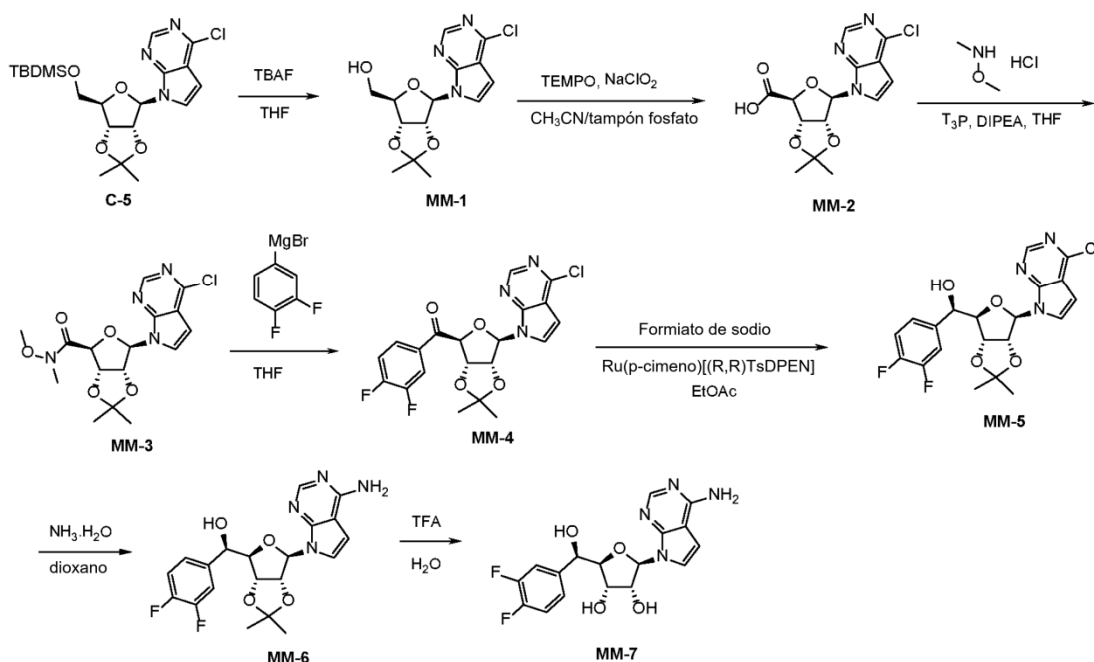
A una suspensión de **LL-5** (110 mg, 0,25 mmol) en H₂O (5 ml) se le añadió TFA (5 ml) a (0 °C). La mezcla se agitó a ta (12 °C) durante 2 h. La CLEM mostró que el material de partida se había consumido y el producto deseado estaba limpio. La mezcla se vertió en K₂CO₃ ac. al 20% (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **LL-6** (40 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 380; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,26 (s a, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,82-4,68 (m, 1H), 4,07 (d, J = 4,3 Hz, 2H)

10

15

Ejemplo 85 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MM-7)

Esquema MM



Etapa 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (MM-1)

A una solución de **C-5** en bruto (32,5 g, 66 mmol) en THF (325 ml) se le añadió solución 1 M de TBAF en THF (6,65 ml, 6,65 mmol) a ta (15 °C). La solución de color amarillo se agitó a ta (15 °C) durante una semana. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 8:1) mostró que permaneció mucho material de partida. Se añadió TBAF 1 M (6,65 ml, 6,65 mmol). La mezcla se agitó a ta (15 °C) durante 24 h. La TLC mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que la mancha deseada era clara. La mezcla se concentró al vacío hasta 100 ml. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **MM-1** en bruto (22,5 g, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro, usado directamente en la etapa siguiente. La RMN ¹H mostró que la pureza del producto fue de aproximadamente el 80 %. CLEM [M+1] 326; RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ ppm 8,64 (s, 1H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 1,5, 6,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,39-1,34 (m, 3H)

30

Etapa 2: Síntesis de ácido ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (MM-2)

A una mezcla de dos fases de **MM-1** (20 g, 49 mmol) y TEMPO (3,07 g, 19,6 mmol) en CH₃CN (200 ml) y tampón

fosfato (146 ml, 0,67 M, pH= 6,7) se le añadió una solución de NaClO₂ (12,3 g, 123 mmol) en agua (54 ml) a 35 °C. La mezcla se agitó a 35 °C durante otras 16 h. La mezcla cambió a un color oscuro. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el CH₃CN, en el cual se formó el precipitado. La mezcla se ajustó con HCl 1 N a pH=2. El sólido se recogió por filtración. El sólido se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío a sequedad para proporcionar **MM-2** (12 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 340; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,64-5,26 (m, 2H), 4,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,36 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (MM-3)

A una suspensión de **MM-2** (12 g, 35,32 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina HCl (5,17 g, 53,0 mmol) en THF (200 ml) se le añadió DIPEA (30 ml, 172 mmol) y T3P al 50 % (33,7 g, 30,9 ml, 53 mmol) a ta (15 °C). Después de la adición de DIPEA, la mezcla cambió a color rojo. La solución de color rojo resultante se agitó a ta (15 °C) durante 20 h en las que se formó algo de sólido. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se concentró al vacío para retirar la mayoría del THF. El residuo se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). El extracto se lavó con NaHCO₃ ac. (100 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **MM-3** (12 g, 88,7%) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+1] 383

Etapa 4: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (MM-4)

A una solución de color amarillo claro **MM-3** (1,00 g, 2,61 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (0,5 M en THF, 6,66 ml, 3,33 mmol) a 5 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formaron una mancha UV buena y una mancha UV débil. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (20 ml) en un baño de hielo y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **MM-4** en bruto (1,34 g, >100%) en forma de una goma de color amarillo, usado directamente en la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,29 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 7,7, 8,6, 9,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 2,1, 6,1 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,45 (s, 3H)

Etapa 5: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (MM-5)

A una solución de color amarillo claro de **MM-4** en bruto (1,34 g, -2,61 mmol) en EtOAc (8 ml) se le añadió formiato de sodio ac. 2,5 M (41,8 ml, 104 mmol) a ta (20 °C). La mezcla se burbujeó con N₂ durante 1 h. Se añadió Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (30 mg, 0,047 mmol). Después de burbujear con N₂ durante 5 min, la mezcla de color amarillo resultante se agitó a ta (20 °C) durante 20 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (1,4 g). La RMN ¹H mostró que la relación de los dos isómeros era de aproximadamente 4:1. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-60 % para proporcionar **MM-5** (750 mg, 65,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 438; RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 11,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,93 (dd, J = 1,3, 6,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

Etapa 6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (MM-6)

Una solución de **MM-5** (500 mg, 1,14 mmol) en dioxano/NH₃.H₂O (5 ml/ 5 ml) se calentó a 120 °C con microondas durante 20 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3:1) mostró que aún perduraba material de partida. La mezcla se calentó a 120 °C con microondas durante otros 40 min. La TLC mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad al vacío para proporcionar **MM-6** (500 mg, >100 %) en forma de un sólido de color blanco. La CLEM mostró que la pureza del producto fue de aproximadamente el 94 %. CLEM [M+1] 419

Etapa 7: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MM-7)

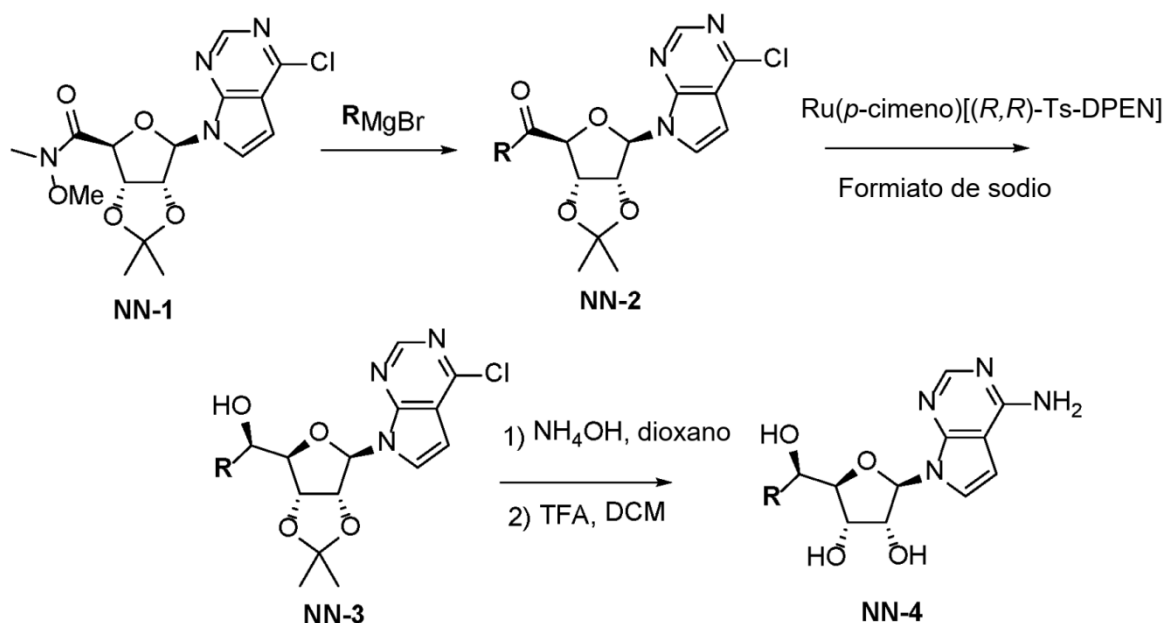
Al compuesto **MM-6** (500 mg, -1,2 mmol) se le añadió TFA/H₂O (7 ml/ 7 ml, enfriado al 0 °C). La suspensión resultante se agitó a ta durante 1 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se vertió en K₂CO₃ al 20 % (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto

(450 mg). El producto en bruto se recristalizó en EtOAc (20 ml) y pentano (20 ml) para proporcionar el producto **MM-7** (380 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+23] 401; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,49-7,36 (m, 2H), 7,34 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 3,9 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 2H)

5

Ejemplos 86-88

Esquema NN



La síntesis de los **ejemplos 86-88** en el esquema NN siguió procedimientos similares a los de las etapas 4-7 del ejemplo 85 (Esquema MM) con el reactivo de Grignard apropiado.

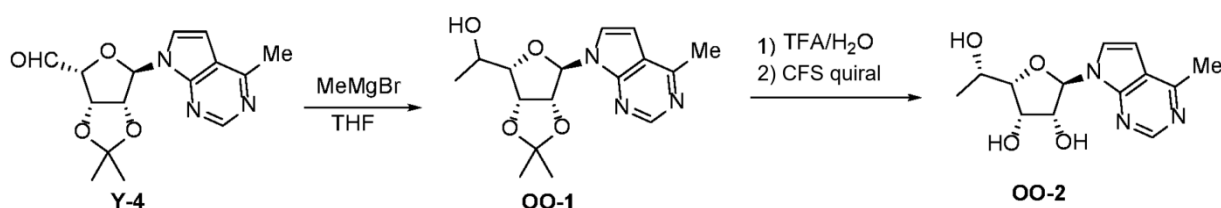
Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
86		383 [M+23]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,45 (dd, J = 5,6, 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,20-7,06 (m, 4H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,07-3,98 (m, 2H)

(continuación)

Ejemplo	Estructura	PM	IUPAC
87		377 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-clorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,13 (s a, 2H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 3,8 Hz, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,02 (d, J = 4,3 Hz, 2H)
88		395 [M+1]	(2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,06 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,13 (s a, 2H), 6,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 2H)

Ejemplo 89 (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (OO-2)

Esquema OO



5 **Etapa 1: Síntesis de 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (Y-7)**

Se puso CeCl₃ en un matraz de 25 ml, se calentó a 150 °C al vacío durante 1 h. El matraz se enfrió después a ta y se enfrió a 0 °C. Se añadieron THF (8 ml) y MeMgBr (1,8 ml, 3 M) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 m. Se añadió gota a gota una solución de **Y-4** (400 mg, 1,0 mmol) en THF. La CLEM mostró que quedaba aproximadamente el 30 % de material de partida. La mezcla se inactivó con NH₄Cl. La mezcla se diluyó con H₂O y EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar **OO-1** en bruto (420 mg, 97 %) en forma de un aceite. CLEM [M+1] 320

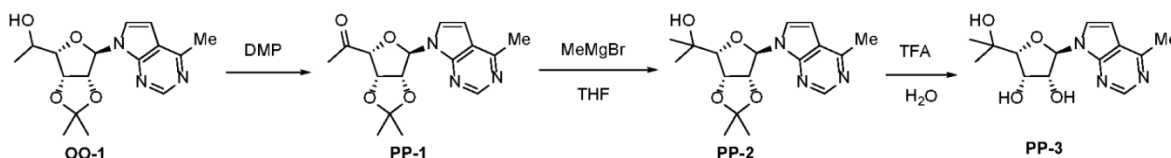
15 **Etapa 2-3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-1-hidroxi)etil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (OO-2)**

Una solución de **OO-1** (50 mg, 0,16 mmol) en TFA/H₂O (2 ml/2 ml) se agitó a 20 °C durante 24 h. La TLC DCM:MeOH = 10:1 mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró para dar 44 mg, 100 % en forma de un aceite. CLEM [M+1] 280. El compuesto deseado **OO-2** se separó por CFS quiral. CLEM [M+1] 280; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,67 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,90 (dd, J = 4,4,

7,4 Hz, 1H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 3,0, 7,5 Hz, 1H), 4,18-4,03 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 90 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)propan-2-ol (PP-3)

Esquema PP



5 **Etapa 1:** 1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ona (PP-1)

10 A una solución de **OO-1** (420 mg, 1,32 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DMP (669 mg, 1,2 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 1 h en la cual se formó mucho sólido. El color de la reacción se convirtió en rojo. La TLC DCM/EtOAc = 1:1 mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó mediante 1,0 g de Na₂S₂O₃ en 4 ml NaHCO₃. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 min. La capa orgánica se concentró para dar un sólido en bruto, que se purificó por columna ultrarrápida con EtOAc/DCM al 0-50 % para dar **PP-1** (270 mg, 64,7%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 318

Etapa 2: 2-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)propan-2-ol (PP-2)

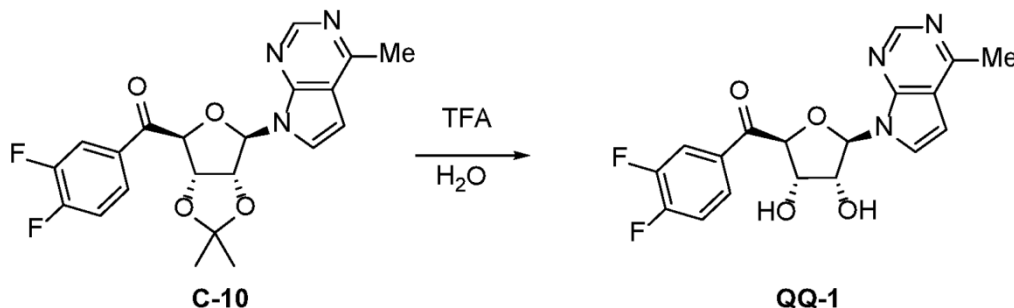
15 A una solución de **PP-1** (100 mg, 0,315 mmol) en THF (2 ml) se le añadió MeMgBr (0,42 ml, 1,26 mmol, 3 M en Et₂O) y se enfrió con un baño de hielo seco/acetona. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se formó mucho sólido y después se hizo transparente. La TLC DCM:EtOAc = 1:1 mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con 0,3 ml de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se concentró para dar **PP-2** (100 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM [M+1] 334

20 **Etapa 3:** (2R,3S,4R,5R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (PP-3)

25 A una mezcla de **PP-2** (100 mg, 0,3 mmol) en H₂O (1 ml) se le añadió TFA (1 ml). La solución se agitó a 25 °C durante 24 h. La TLC (DCM:MeOH = 10:1) mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró para dar un aceite en bruto, que se purificó por CLAP prep. para dar **PP-3**. CLEM [M+1] 294; RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 4,1, 8,2 Hz, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,27 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)

Ejemplo 91 (3,4-difluorofenil)((2S,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)metanona (QQ-1)

Esquema QQ



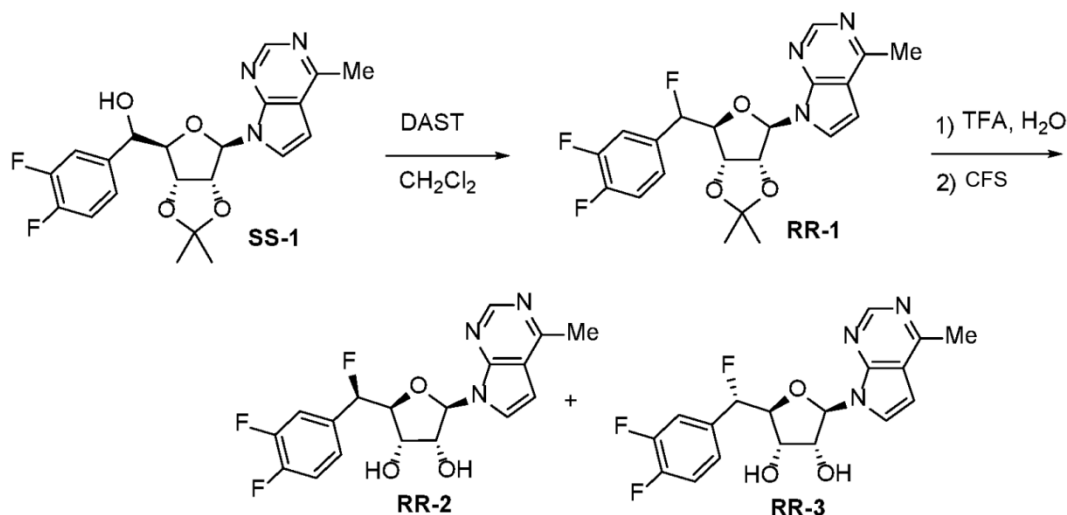
30 Un recipiente de reacción, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con **C-10** (48,6 mg, 117 mmol) y agua (0,5 ml) seguido de la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (0,5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 2 porciones de NaHCO₃ ac. sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna ZymorSPHER pir/diol 150x4,6 mm, MeOH al 5-50 %, 4,5 ml/min) para proporcionar el compuesto del título **QQ-1** (15,3 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H] 376; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,65 (s, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 7,91 (d, J = 6,49 Hz, 1H), 7,85 (d, J

= 3,76 Hz, 1H), 7,59-7,65 (m, 1H), 6,81 (d, J = 3,59 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 6,83 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 2,39 Hz, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,34-4,37 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplo 92 (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-2)

5 **Ejemplo 93** (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-3)

Esquema RR



Etap 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-((3,4-difluorofenil)fluorometil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (RR-1)

10 A una solución de **SS-1** (Esquema SS) (500 mg, 1,20 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añadió DAST (965 mg, 5,99 mmol), se agitó a ta durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con 10 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 3 porciones de 5 ml de CH₂Cl₂. La fase orgánica se combinó y se lavó con 10 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 50 %/heptano para proporcionar un aceite de color amarillo **RR-1** (190 mg, 37,8 %).

Etap 3: Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-2) y (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(3,4-difluorofenil)fluorometil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (RR-3)

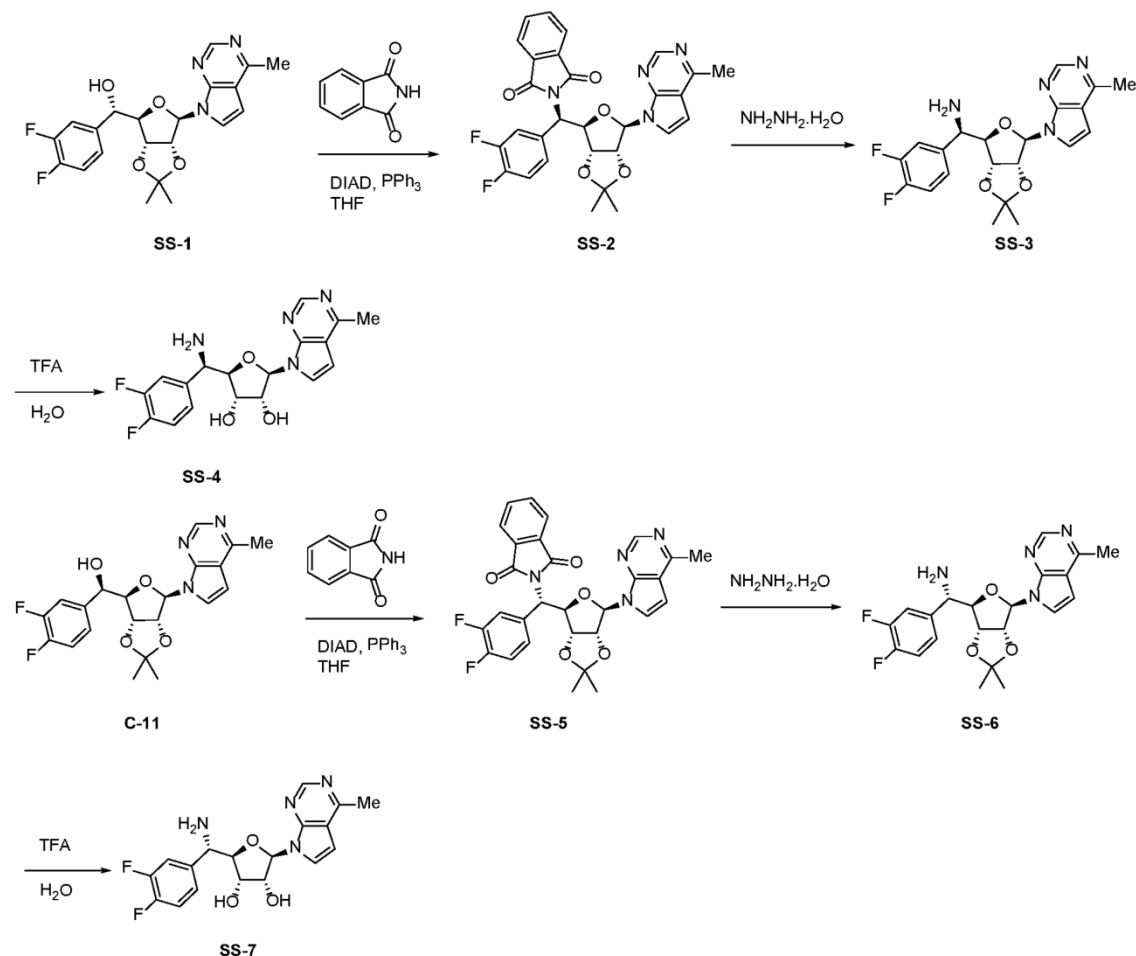
20 Se disolvió **RR-1** (190 mg, 0,453 mmol) en 2 ml de TFA, se añadieron 2 ml de H₂O, se agitó a ta durante 30 min. La reacción se concentró, después se purificó por CFS con columna Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3 u con MeOH al 20 %/DEA a 12 MPa y 4 ml/min para proporcionar 19,96 mg de (**RR-2**) y 59,05 mg de (**RR-3**) en forma de un sólido de color blanco.

25 **RR-2** - CLEM [M+1] 380; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,67 (s, 3H) 4,13-4,20 (m, 1H) 4,20-4,29 (m, 1H) 4,47 (c, J = 5,50 Hz, 1H) 5,38 (d, J = 5,06 Hz, 1H) 5,54 (d, J = 6,38 Hz, 1H) 5,80-5,90 (m, 1H) 6,26 (d, J = 6,16 Hz, 1H) 6,84 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 7,24-7,32 (m, 1H) 7,40-7,54 (m, 2H) 7,71 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 8,67 (s, 1H)

RR-3 - CLEM [M+1] 380; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,65 (s, 3H) 4,21-4,30 (m, 2H) 4,54-4,60 (m, 1H) 5,48 (d, J = 4,40 Hz, 1H) 5,51 (d, J = 6,60 Hz, 1H) 5,74 -5,84 (m, 1H) 6,21 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 6,77 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 7,21-7,29 (m, 1H) 7,36-7,43 (m, 1H) 7,43-7,49 (m, 1H) 7,62 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 8,64 (s, 1H)

30 **Ejemplo 94** (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-4)

Esquema SS



Etap 1: Síntesis de 2-((R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (SS-2)

5 En un matraz de fondo redondo se añadió **SS-1** (Esquema SS) (100 mg, 0,240 mmol), ftalimida (53 mg, 0,359 mmol), trifetilfosfina (94,3 mg, 0,359 mmol), THF (1,20 ml, 0,2 M). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió DIAD (0,074 ml, 0,359 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y agua (30 ml de cada). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El material en bruto se purificó mediante columna gold de ISCO de 12 g EtOAc al 0-100 %/heptanos para dar **SS-2** (84 mg, 64 %).
 10 CLEM [M+1] 547; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,91 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 3,0, 5,4 Hz, 2H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,03-6,82 (m, 2H), 6,54 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,54-5,38 (m, 2H), 5,16 (dd, J = 3,9, 6,3 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

Etap 2: Síntesis de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanamina (SS-3)

15 En un matraz de fondo redondo se añadió **SS-2** (84 mg, 0,15 mmol) en EtOH (2 ml) e hidrato de hidrazina (1,50 ml, 30,7 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La CLEM mostró el producto deseado. La reacción se concentró y se purificó por CLAP prep. para dar un sólido de color blanco **SS-3** (50 mg, 78 %). CLEM [M+1] 417; RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,25-7,14 (m, 3H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 3,8, 6,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

Etap 3: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-4)

25 En un recipiente se añadieron **SS-3**, TFA (1 ml) y agua (1 ml) y se agitó a t.a. durante 16 h. La CLEM mostró desprotección completa. El concentrado y la base libre con una columna SCX de 1 g lavando primero con MeOH, seguido de NH₃ 7 N al 10 %/MeOH para obtener el producto. Se liofiliza hasta un sólido de color blanco para dar **SS-**

4 (6 mg, 80 %). CLEM 377 [M+1]; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 6,70 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H)

Ejemplo 95 (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-7)

Etapas 1: Síntesis de 2-((S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (SS-5)

En un matraz de fondo redondo se añadió **C-11** (Esquema SS) (100 mg, 0,240 mmol), ftalimida (53 mg, 0,359 mmol), trifetilfosfina (94 mg, 0,359 mmol) en THF (1,20 ml, 0,2 M). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió DIAD (0,074 ml, 0,359 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua (30 ml de cada). Se extrae la capa acuosa con EtOAc (3x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se lavaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite que se purificó después mediante columna gold de ISCO de 12 g EtOAc al 0-100 %/heptanos para obtener **SS-5** (32 mg, 24 %). CLEM [M+1] 547; RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,11 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,63-5,56 (m, 2H), 5,52-5,44 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

Etapas 2: Síntesis de (S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanamina (SS-6)

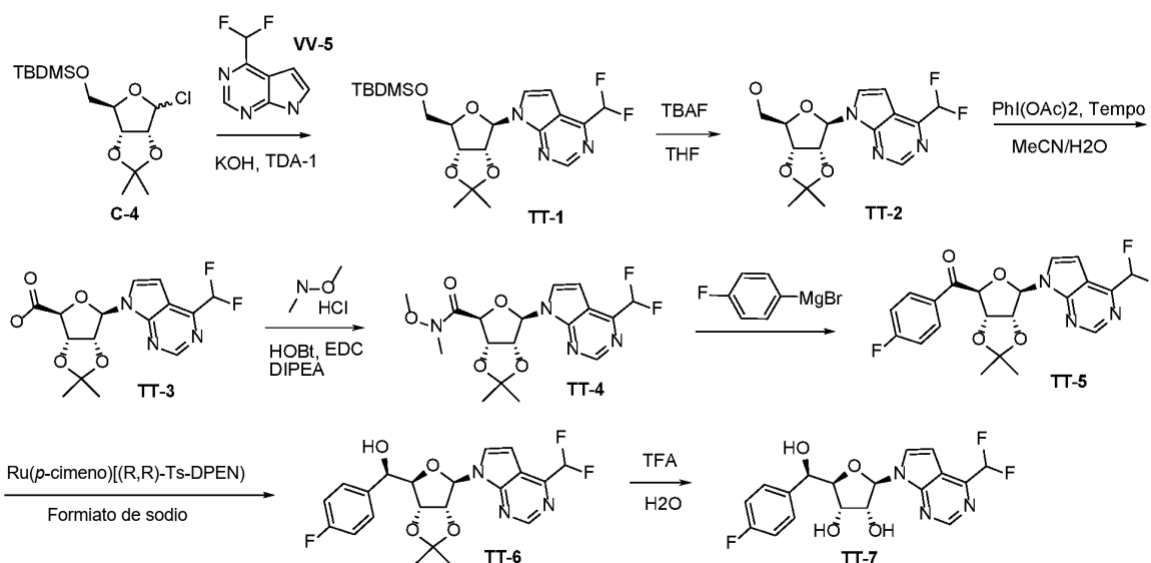
En un matraz de fondo redondo se añadió **SS-5** (32 mg, 0,059 mmol), EtOH (1,17 ml, 0,05 M) e hidrato de hidrazina (0,570 ml, 11,7 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La CLEM indica formación del producto deseado. La reacción se concentró hasta un aceite para dar **SS-6** (24 mg, 98 %). CLEM [M+1] 417

Etapas 3: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (SS-7)

En un matraz de fondo redondo que contenía **SS-6** (24 mg, 0,059 mmol) se añadió TFA (1 ml) y agua (1 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a t.a. La CLEM indicó desprotección completa. Después, la reacción se concentró y se purificó mediante una columna SCX, eluyendo primero con MeOH, seguido de solución de NH₃ 7 N al 10 %/MeOH para obtener el producto. Se purifica por CFS para obtener un sólido de color blanco (**SS-7**) (3 mg, 10 %). CLEM [M+1] 377; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,56 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,10 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H)

Ejemplo 96 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (TT-7)

Esquema TT



Etapas 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (TT-1)

Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 4 del ejemplo 9 (Esquema C) con 4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-5**) para generar **TT-1**. CLEM [M+1] 456; RMN ¹H (400 MHz, COCl₃) δ ppm 8,95 (s, 1H) 7,67 (d, J = 3,79 Hz, 1H) 6,63-6,96 (m, 2H) 6,49 (d, J = 3,06 Hz, 1H) 5,08 (dd, J = 6,24, 3,06 Hz, 1H) 4,97 (dd, J = 6,24, 2,93 Hz, 1H) 4,37 (c, J = 3,26 Hz, 1H) 3,90 (dd, J = 11,25, 3,42 Hz, 1H) 3,82 (dd, J = 11,25, 3,55 Hz, 1H) 1,67 (s, 3H) 1,40 (s, 3H) 0,89-0,92 (m, 9H) 0,08 (d, J = 1,71 Hz, 6H)

Etapá 2: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (TT-2)

Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 6 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-1** para generar **TT-2**. CLEM [M+1] 342; RMN ¹H (400 MHz, COCl₃) δ ppm 8,92 (s, 1H) 7,44 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,64-6,96 (m, 2H) 5,96 (d, J = 4,77 Hz, 1H) 5,28 (t, J = 5,38 Hz, 1H) 5,14 (dd, J = 6,11, 1,83 Hz, 1H) 4,51 (d, J = 1,83 Hz, 1H) 3,99 (dd, J = 12,47, 1,83 Hz, 1H) 3,84 (dd, J = 12,47, 2,20 Hz, 1H) 1,66 (s, 3H) 1,39 (s, 3H)

Etapá 3: Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (TT-3)

Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 7 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-2** para generar **TT-3**. CLEM [M+1] 356.

Etapá 4: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (TT-4)

Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 8 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-3** para generar **TT-4**. CLEM [M+1] 399; RMN ¹H (400 MHz, COCl₃) δ ppm 8,93 (s, 1H) 7,81 (s a, 1H) 6,64-6,97 (m, 3H) 5,19-5,31 (m, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,20 (s, 3H) 1,69 (s, 3H) 1,42 (s, 3H)

Etapá 5: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (TT-5)

Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 9 del ejemplo 9 (Esquema C) con bromuro de (4-fluorofenil)magnesio y **TT-4** para generar **TT-5**. CLEM [M+1] 434; RMN ¹H (400 MHz, COCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1H) 7,78-7,86 (m, 2H) 7,39 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,01 (t, J = 8,68 Hz, 2H) 6,57-6,88 (m, 2H) 6,48 (s, 1H) 5,71 (dd, J = 6,11, 2,08 Hz, 1H) 5,48 (d, J = 5,62 Hz, 1H) 5,43 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 1,71 (s, 3H) 1,46 (s, 3H)

Etapá 6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (TT-6)

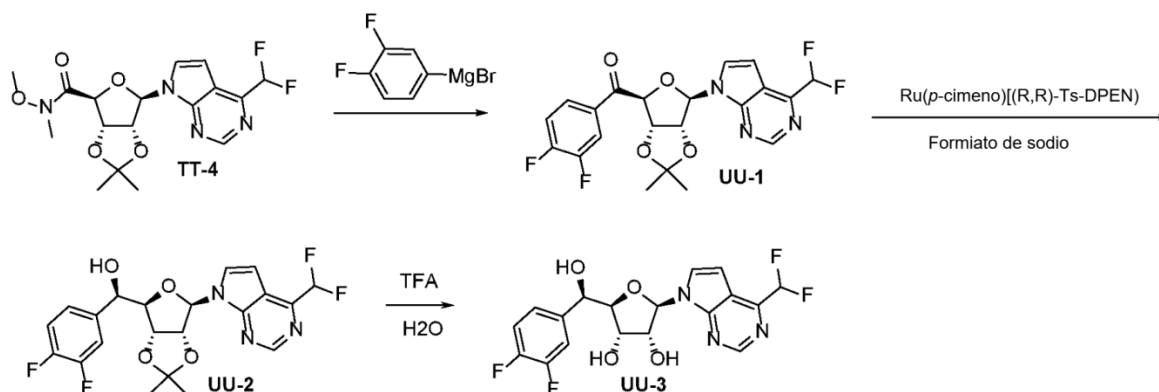
Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 10 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-5** para generar **TT-6**. CLEM [M+1] 436.

Etapá 7: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (TT-7)

Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 11 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-6** para generar **TT-7**. CLEM [M+1] 396; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 (s, 1H) 8,00 (s a, 1H) 7,36 (t, J = 6,60 Hz, 2H) 7,00-7,27 (m, 3H) 6,80 (s a, 1H) 6,20 (d, J = 7,70 Hz, 1H) 5,88 (s a, 1H) 5,28 (d, J = 6,60 Hz, 1H) 5,09 (s a, 1H) 4,70-4,77 (m, 1H) 4,48-4,55 (m, 1H) 4,09 (s a, 1H) 3,96 (d, J = 5,06 Hz, 1H)

Ejemplo 97 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (UU-3)

Esquema UU



Etapa 1: Síntesis de ((3a*S*,4*S*,6*R*,6a*R*)-6-(4-(difluorometil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (UU-1)

5 Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 9 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **TT-4** y bromuro de (3,4-difluorofenil)magnesio para generar **UU-1**. CLEM [M+1] 452; RMN ¹H (400 MHz, COCl₂) δ ppm 8,76 (s, 1H) 7,54-7,66 (m, 2H) 7,36 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,05-7,14 (m, 1H) 6,53-6,88 (m, 2H) 6,46 (s, 1H) 5,74 (dd, J = 6,05, 2,14 Hz, 1H) 5,50 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 5,36 (d, J = 2,20 Hz, 1H) 1,71 (s, 3H) 1,47 (s, 3H)

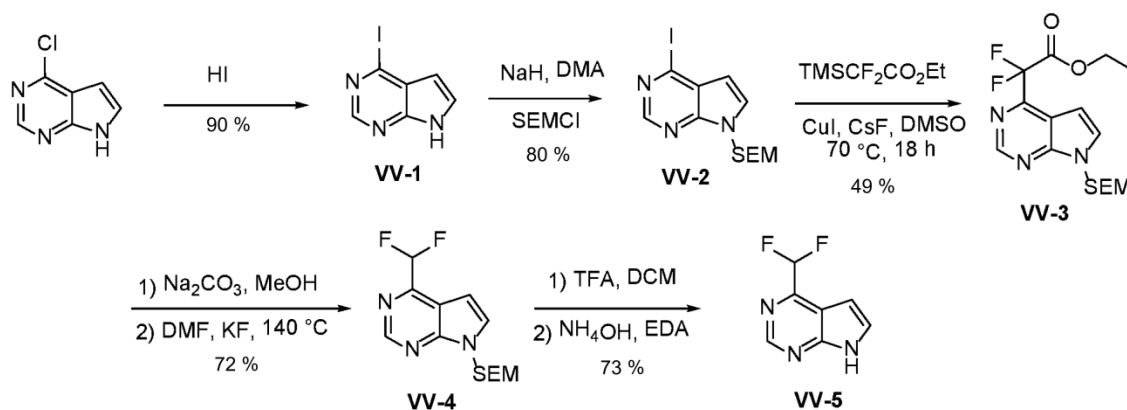
Etapa 2: Síntesis de (R)-((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(4-(difluorometil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanol (UU-2)

10 Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 10 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **UU-1** para generar **UU-2**. CLEM [M+1] 454.

Etapa 3: Síntesis de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(4-(difluorometil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol) (UU-3)

15 Se siguieron procedimientos similares a los de la etapa 11 del ejemplo 9 (Esquema C) usando **UU-2** para generar **UU-3**. CLEM [M+1] 414; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s, 1H) 8,09 (d, J = 3,30 Hz, 1H) 7,39-7,45 (m, 1H) 7,33-7,39 (m, 1H) 7,13-7,33 (m, 2H) 6,88 (s a, 1H) 6,28 (d, J = 7,70 Hz, 1H) 6,08 (d, J = 4,62 Hz, 1H) 5,37 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 5,19 (d, J = 4,18 Hz, 1H) 4,82 (t, J = 4,51 Hz, 1H) 4,54-4,64 (m, 1H) 4,16 (s a, 1H) 4,03 (d, J = 5,06 Hz, 1H)

Esquema VV



20 **Etapa 1: 4-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (VV-1)**

25 Se enfrió ácido yohídrico (10 ml) en un baño de hielo, después se añadió 4-cloro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (565 mg, 3,68 mmol) en 5 porciones. La suspensión de color amarillo se calentó lentamente a *ta* y se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y los sólidos se aclararon con agua, después se secó a alto vacío para proporcionar 1230 mg (90 %) de 4-yodo-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**VV-1**) en la forma de sal de HI. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,69 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 2,4, 3,4 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H); CLEM [M+1] 246.

Etapas 2: 4-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-2)

La dispersión de hidruro de sodio (351 mg, 8,77 mmol, 60 %) se suspendió en DMA (10 ml), después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 4-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-1**) (1,79 g, 7,31 mmol) gota a gota en forma de una solución en DMA (10 ml) y la agitación continuó en el baño de hielo durante 20 min. Se añadió SEMCL (1350 mg, 7,31 mmol, 1,44 ml) gota a gota en una solución de DMA (5 ml) y la reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante un total de 2,5 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua, después se extrajo con EtOAc (2 x 20). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (25 ml) después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si de 40 g con EtOAc al 0-40 %/hept. para dar 2,2 g (80 %) de 4-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-2**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,51 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 0,82 (t, J = 7,9 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H); CLEM [M+1] 376.

Etapas 3: 2,2-difluoro-2-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (VV-3)

A un recipiente se le añadió 4-yodo-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-2**) (2000 mg, 5,329 mmol), yoduro de cobre (I) (1220 mg, 6,40 mmol) y fluoruro potásico (433 mg, 7,46 mmol). El recipiente se tapó y se purgó con nitrógeno, después se añadieron DMSO (10,7 ml, c=0,5 M) y difluoro(trimetilsilil)acetato de etilo (2160 mg, 10,7 mmol, 1,74 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h, después se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, después se separaron las capas y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna usando la columna ISCO y una de Si de 24 g con EtOAc al 0-70 %/hept. para dar 975 mg (49 %) de 2,2-difluoro-2-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (**VV-3**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,93-6,72 (m, 1H), 5,70 (s, 2H), 4,36 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 8,0 Hz, 2H), -0,11 (s, 9H); CLEM [M+1] 372.

Etapas 4: 4-(difluorometil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-4)

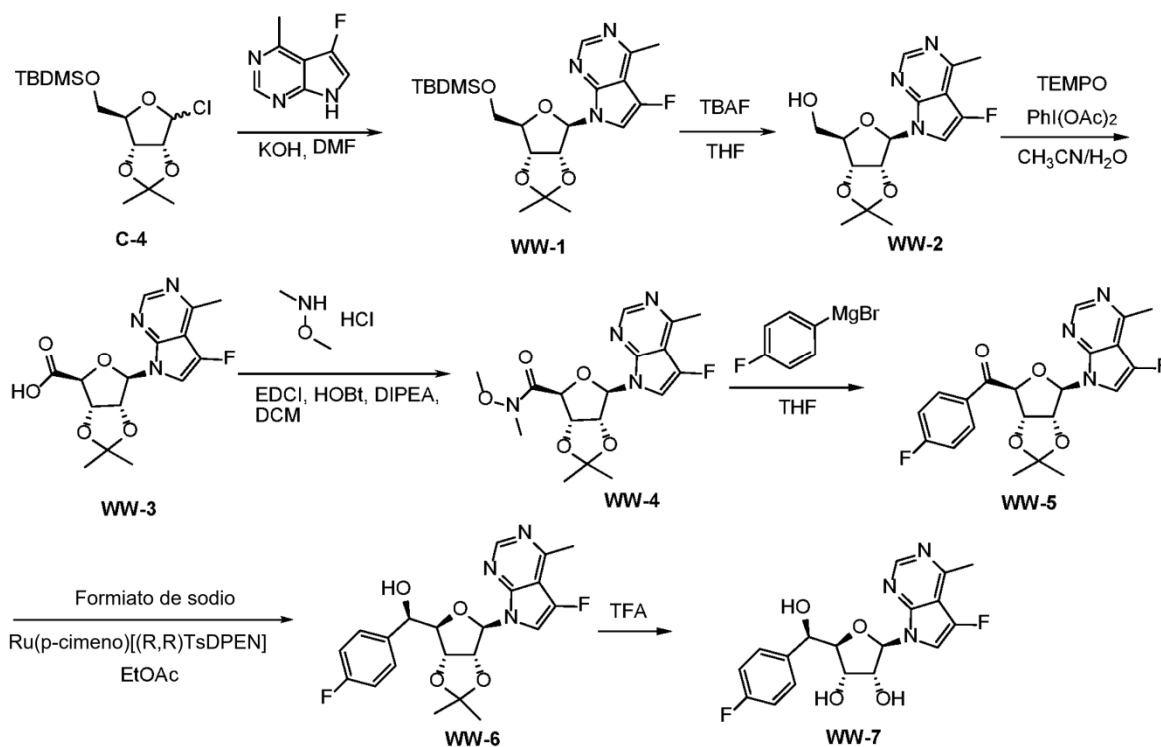
A una solución de 2,2-difluoro-2-(7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)acetato de etilo (**VV-3**) (96,0 mg, 0,26 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió carbonato sódico (100 mg, 1 mmol, 0,5 ml, 2,0 M) a ta. Después de la adición de base se formó un precipitado. La reacción se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se recogió en agua (15 ml), después el pH se ajustó a 4 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 15). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se disolvió en DMF (2,0 ml, c=0,086 M) y se añadió fluoruro potásico (93,8 mg, 1,61 mmol). La reacción se calentó a 140 °C durante 40 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 56 mg (72 %) de 4-(difluorometil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-4**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,95 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,45-7,04 (m, 1H), 6,91-6,73 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 3,64-3,43 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,9 Hz, 2H), -0,10 (s, 9H); CLEM [M+1] 300.

Etapas 5: 4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (VV-5)

A una solución de 4-(difluorometil)-7-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-4**) (56 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (740 mg, 6,5 mmol, 0,50 ml). La reacción se agitó a ta durante 4 h, después se concentró y se secó a alto vacío. El sólido de color amarillo se disolvió en MeOH (1 ml), después se añadieron hidróxido de amonio (328 mg, 2,62 mmol, 0,364 ml) y etilen diamina (5,63 mg, 0,0935 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h, después se concentró. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 7 con HCl 1 N, después se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 23,0 mg (73 %) de 4-(difluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**VV-5**). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,51 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 54,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H); CLEM [M+1] 170.

Ejemplo 98 (2R,3R,4S,5R)-2-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (WW-7)

Esquema WW



Etapa 1: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (WW-1)

5 5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7742-7747) se usó en un procedimiento similar al de la etapa 4 en el esquema C para generar **WW-1**. RMN ¹H (400 MHz, COCl₃) δ ppm 8,76 (s, 1H), 7,26 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 5,02-4,89 (m, 2H), 4,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,91-3,76 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,13-0,04 (m, 6H)

Etapa 2: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (WW-2)

10 La síntesis siguió procedimientos de desprotección similares a los de la etapa 6 en el esquema C usando **WW-1** para generar **WW-2**. CLEM [M+1] 324

Etapa 3: Ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (WW-3)

15 La síntesis siguió procedimientos de oxidación similares a los de la etapa 7 en el esquema C usando WW-2 para generar **WW-3**.

Etapa 4: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (WW-4)

La síntesis siguió procedimientos de formación de amida similares a los de la etapa 8 en el esquema C usando **WW-3** para generar **WW-4**.

20 **Etapa 5: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (WW-5)**

La síntesis siguió procedimientos de adición de Grignard similares a los de la etapa 9 en el esquema C usando WW-4 y bromuro de (4-fluorofenil)magnesio para generar **WW-5**.

25 **Etapa 6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (WW-6)**

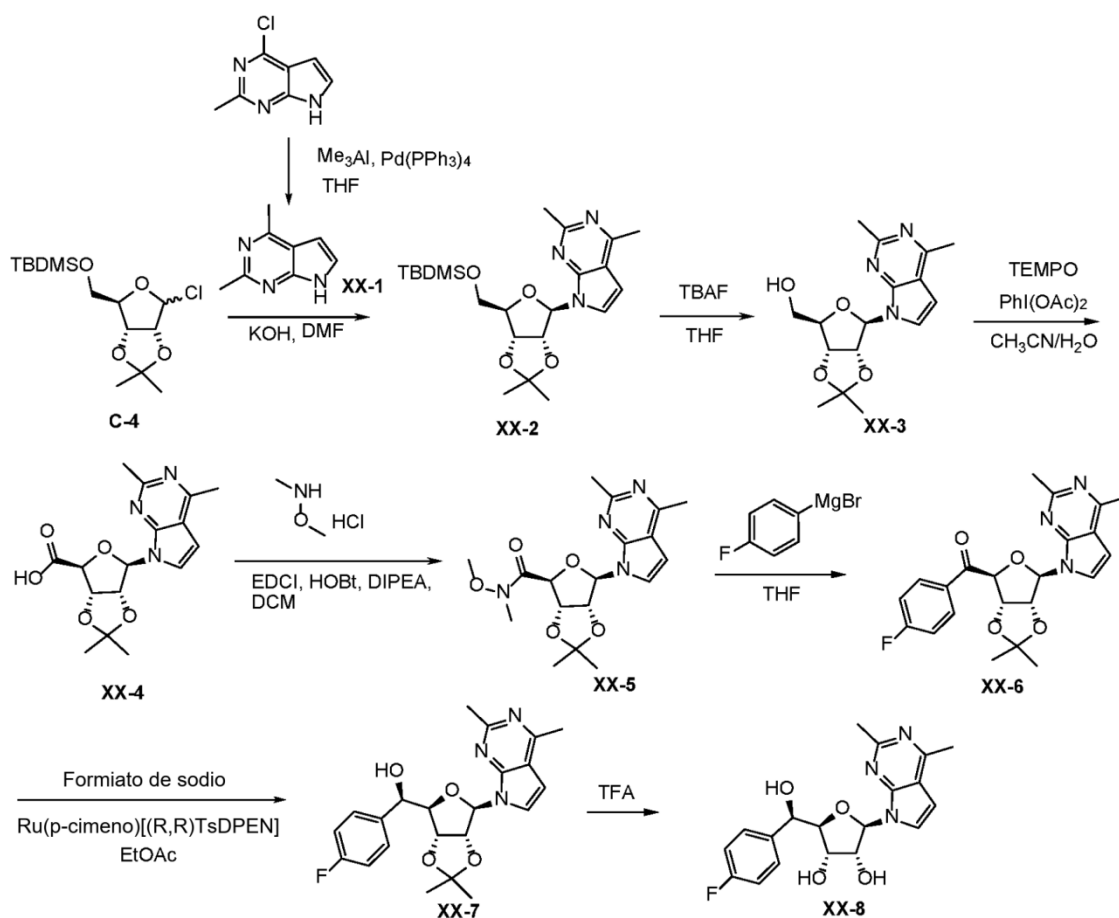
La síntesis siguió procedimientos de reducción similares a los de la etapa 10 en el esquema C usando **WW-5** para generar **WW-6**. CLEM [M+1] 418

Etap 7: **(2R,3R,4S,5R)-2-(5-fluoro-4-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (WW-7)**

La síntesis siguió procedimientos de desprotección similares a los de la etapa 11 en el esquema C usando **WW-6** para generar **WW-7**. CLEM [M+1] 378; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 5,9, 8,4 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,78 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,13 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H)

Ejemplo 99 **(2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (XX-8)**

Esquema XX



10

Etap 1: Síntesis de 2,4-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (XX-1)

A Pd(PPh₃)₄ (517 mg, 0,448 mmol) se le añadió una solución de 4-cloro-2-metil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 1097-1110) (1,5 g, 8,95 mmol) en THF seco (15 ml). La suspensión se desgasificó con N₂ cuatro veces. Se añadió una solución 2 M de trimetilaluminio (8,95 ml, 17,9 mmol) a la mezcla anterior en hielo-agua, después de la adición, la solución de color amarillo se calentó a 80 °C durante 16 h. La TLC (DCM/MeOH = 20:1) mostró que el material de partida se consumió por completo y se formó una mancha principal. La mezcla se inactivó con sal de Rochelle ac. enfriada (15 ml) en agua enfriada con hielo muy cuidadosamente, se generó mucho gas, después se diluyó con agua y EtOAc, la solución se filtró a través de celite. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (6 ml x 3). Los extractos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante biotage ultrarrápida eluyendo con DCM/MeOH = 1-5 % para proporcionar **XX-1** (0,9 g, 68,3 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,74 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H), 6,54 (s a, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,57 (s, 3H)

Etap 2: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-2,4-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (XX-2)

Se usó 2,4-dimetil-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina (**XX-1**) en un procedimiento similar al de la etapa 4 en el esquema C para generar **XX-2**.

Etapas 3: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (XX-3)

La síntesis siguió procedimientos de desprotección similares a los de la etapa 6 en el esquema C usando XX-2 para generar XX-3. CLEM [M+1] 320.

5 **Etapas 4:** Síntesis de ácido (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (XX-4)

La síntesis siguió procedimientos de oxidación similares a los de la etapa 7 en el esquema C usando XX-3 para generar XX-4. CLEM [M+1] 334.

10 **Etapas 5:** Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (XX-5)

La síntesis siguió procedimientos de formación de amida similares a los de la etapa 8 en el esquema C usando XX-4 para generar XX-5.

15 **Etapas 6:** Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (XX-6)

La síntesis siguió procedimientos de adición de Grignard similares a los de la etapa 9 en el esquema C usando XX-5 y bromuro de (4-fluorofenil)magnesio para generar XX-6.

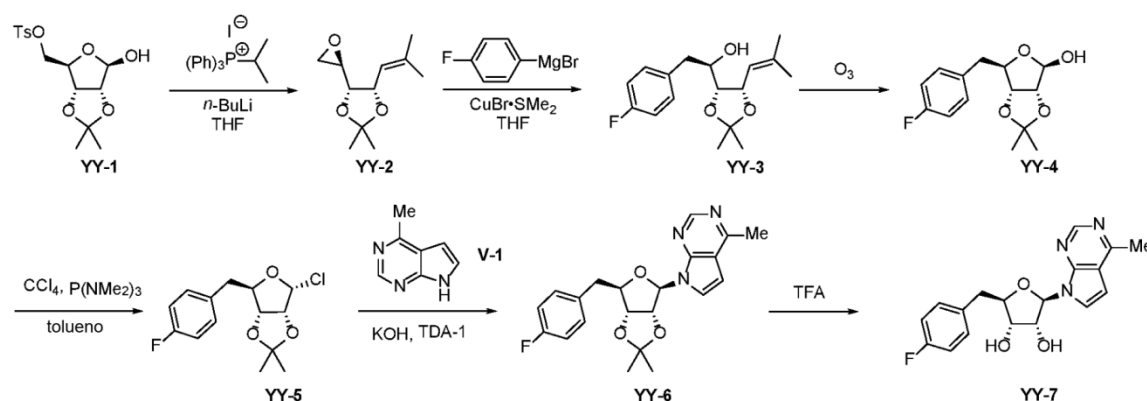
20 **Etapas 7:** Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (XX-7)

La síntesis siguió procedimientos de reducción similares a los de la etapa 10 en el esquema C usando XX-6 para generar XX-7. CLEM [M+1] 414.

25 **Etapas 8:** Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (XX-8)

La síntesis siguió procedimientos similares a los de la etapa 11 en el esquema C usando XX-7 para generar XX-8. CLEM [M+1] 374; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 7,67 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,71-6,70 (m, 1H), 6,20-6,19 (m, 1H), 6,11-6,09 (m, 1H), 5,27-5,26 (m, 1H), 5,11-5,10 (m, 1H), 4,83-4,80 (m, 1H), 4,66-4,61 (m, 1H), 4,11-4,10 (m, 1H), 4,01-4,00 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)

Ejemplo 100 (2R,3S,4R,5R)-2-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (YY-7)

Esquema YY30 **Etapas 1:** Síntesis de (4S,5S)-2,2-dimetil-4-(2-metilprop-1-en-1-il)-5-((R)-oxiran-2-il)-1,3-dioxolano (YY-2)

A un matraz de fondo redondo secado al horno, equipado con una barra de agitación magnética y enfriado en un desecador, se le añadió yoduro de trifenilisopropilfosfonio (13,2 g, 30,6 mmol) y THF (23 ml). La solución se enfrió a 0 °C, seguido de la adición gota a gota de n-butil litio (12 ml, 30 mmol, 2,5 M en hexano). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, punto en el cual se obtuvo una solución de color rojo oscuro de iluro. A la solución de iluro se le añadió YY-1 en bruto (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 3567) (4,58 g) en forma de una solución en THF (15 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 5 horas, el análisis por TLC indicó que no quedaba material de partida. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de agua (~100 ml) desencadenando la precipitación de óxido de trifenilfosfina. Los sólidos se filtraron a través de una capa de

35

celite y se aclararon con varias porciones de MTBE. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 3 porciones de MTBE. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (40 g SiO_2 , Isco, hept. al 100 % a MTBE al 40 %/hept., fracciones de 20 ml) para proporcionar el compuesto del título **YY-2** (0,56 g, 21 % en 3 etapas a partir de d-ribosa) en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC (EtOAc al 30 %/hept.): $R_f = 0,34$ (producto visualizado con tinción de KMnO_4); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,36-5,48 (m, 1H), 5,01 (dd, $J = 6,24, 8,80$ Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,00 (ddd, $J = 2,69, 4,07, 7,06$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 3,97, 5,07$ Hz, 1H), 2,67 (dd, $J = 2,57, 5,01$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 0,86$ Hz, 3H), 1,77 (d, $J = 1,22$ Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

10 **Etapas 2: Síntesis de (R)-1-((4R,5S)-2,2-dimetil-5-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,3-dioxolan-4-il)-2-(4-fluorofenil)etan-1-ol (YY-3)**

A un recipiente de reacción secado al horno, equipado con una barra de agitación magnética y enfriado en una corriente de argón, se le añadió complejo de bromuro de cobre-sulfuro de dimetilo (697 mg, 3,39 mmol). El recipiente se purgó con una corriente de argón durante ~5 minutos y se añadió THF (8 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (7,0 ml, 7,0 mmol, 1,0 M en THF). La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de **YY-2** (0,56 g, 2,8 mmol) en forma de una solución en THF (6 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos más, punto en el que el análisis por TLC mostró que no quedaba material de partida. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de NH_4Cl ac. sat. y se transfirió a un embudo de decantación con agua. La solución acuosa se extrajo con 4 porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (24 g SiO_2 , Isco, hept. al 100 % a MTBE al 40 %/hept., fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto del título **YY-3** (0,57 g, 69 %) en forma de un aceite incoloro. TLC (EtOAc al 20 %/hept.): $R_f = 0,34$; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,24 (dd, $J = 5,62, 8,31$ Hz, 2H), 6,95-7,06 (m, 3H), 5,40 (d, $J = 9,29$ Hz, 1H), 4,96 (dd, $J = 6,30, 9,23$ Hz, 1H), 3,94 (dd, $J = 6,30, 8,62$ Hz, 1H), 3,83 (dt, $J = 2,81, 8,56$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 2,57, 14,06$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 8,56, 13,94$ Hz, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

25 **Etapas 3: Síntesis de (3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol (YY-4)**

A un matraz de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía **YY-3** (0,57 g, 1,9 mmol), se le añadió DCM (10 ml) y MeOH (10 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se roció con una corriente de ozono. Después de burbujeo continuo durante 1 hora, el análisis por TLC mostró que no quedaba material de partida. La reacción se roció con nitrógeno durante ~15 minutos, seguido de la adición de sulfuro de dimetilo (1,4 ml, 19 mmol). El baño de hielo se retiró y la solución se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g SiO_2 , Isco, hept. al 100 % a EtOAc al 40 %/hept., fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto del título **YY-4** (0,42 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,16-7,24 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 5,48 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 5,87$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 5,75$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 7,89$ Hz, 1H), 3,01 (dd, $J = 8,44, 14,43$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 7,58, 13,82$ Hz, 1H), 2,65 (d, $J = 2,81$ Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

35 **Etapas 4: Síntesis de (3aR,4R,6R,6aR)-4-cloro-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol (YY-5)**

A un recipiente de reacción secado al horno, equipado con una barra de agitación magnética y enfriado en una corriente de argón, se le añadió **YY-4** (226 mg, 0,841 mmol), tolueno (1,9 ml) y tetracloruro de carbono (0,11 ml, 1,09 mmol). La solución se enfrió a -50 °C y se añadió hexametiltriaminofosfina (0,23 ml, 1,26 mmol) gota a gota. Tras completarse la reacción el recipiente se transfirió a un baño de hielo y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió con salmuera enfriada en hielo (0,5 ml) y la fase orgánica se separó con una pipeta. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y la solución en bruto del cloruro **YY-5** se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin más purificación.

45 **Etapas 5: Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-metil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (YY-6)**

A un recipiente de reacción secado al horno, equipado con una barra de agitación magnética y enfriado en una corriente de argón, se le añadió pirrolopirimidina **V-1** (75,0 mg, 0,56 mmol), hidróxido potásico (70,7 mg, 1,26 mmol), tolueno (2,3 ml), acetonitrilo (0,38 ml) y TDA-1 (0,11 ml, 0,34 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, punto en el que la solución en bruto del cloruro **YY-5** se añadió al recipiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. y se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. El producto se extrajo con 3 porciones de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g SiO_2 , Isco, hept. al 100 % a EtOAc al 100 %, fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto del título **YY-6** (120 mg, 55 % en 2 etapas) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+H] 384; RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,87 (s, 1H), 7,04-7,18 (m, 2H), 6,88-7,03 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,25 (d, $J = 2,57$ Hz, 1H), 5,15-5,29 (m, 1H), 4,86 (dd, $J = 6,30, 4,46$ Hz, 1H), 4,34-4,47 (m, 1H), 2,83-3,12 (m, 5H), 1,62 (s,

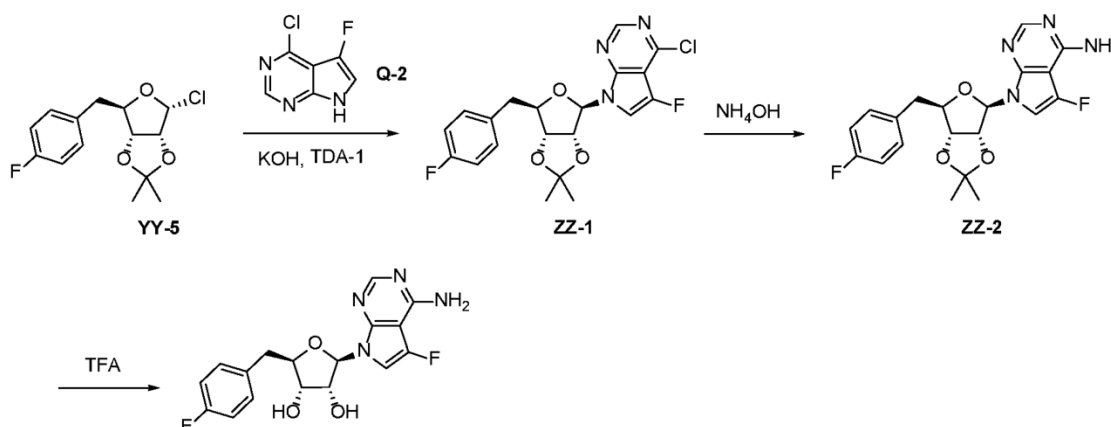
3H), 1,37 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-(4-fluorobencil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (YY-7)

5 A un recipiente de reacción, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía **YY-6** (120 mg, 0,313 mmol) se le añadió agua (2,0 ml) y ácido trifluoroacético (1,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. La fase orgánica se lavó con 3 porciones de NaHCO₃ ac. sat., se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna ZymorSpher HADP, columna de 4,6x150 mm con MeOH del 10 % al 50 % de MeOH, 3,0 ml/min.) para proporcionar el compuesto del título **YY-7** (35,2 mg, 33 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H]⁺ 344; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,61 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,79 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 5,50, 8,44 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 8,80 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 3,67 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 4,65 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,47 (t, J = 4,89 Hz, 1H), 4,12-4,26 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 4,65, 14,18 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 6,36, 13,94 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H); RMN ¹⁹F PCD (376 MHz, METANOL-d₄) δ ppm -119,11 (s, 1F).

15 **Ejemplo 101 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(4-fluorobencil)tetrahidrofuran-3,4-diol (ZZ-3)**

Esquema ZZ



Etapa 1: Síntesis de 4-cloro-5-fluoro-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-fluorobencil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (ZZ-1)

20 A un recipiente de reacción secado al horno, equipado con una barra de agitación magnética y enfriado en una corriente de argón, se le añadió pirrolopirimidina Q-2 (64 mg, 0,37 mmol), hidróxido potásico (46,9 mg, 0,835 mmol), tolueno (1,59 ml), acetonitrilo (0,26 ml) y TDA-1 (71 µl, 0,223 mmol). La solución se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente, punto en el que se añadió una solución en bruto de **YY-5**. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. semisat. y se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc. El producto se extrajo con 3 porciones de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (12 g SiO₂, Isco, hept. al 100 % a EtOAc al 100 %, fracciones de 9 ml) para proporcionar el compuesto del título **ZZ-1** (60,5 mg, 38 % en 2 etapas) en forma de una goma incolora. CLEM [M+H]⁺ 422; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,66 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 5,44, 8,50 Hz, 2H), 6,97-7,01 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 5,13 (dd, J = 2,81, 6,60 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 4,34, 6,54 Hz, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 2,98 (dc, J = 6,30, 14,28 Hz, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

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

35 Un recipiente de microondas, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía **ZZ-1** (60,5 mg, 0,143 mmol), se cargó con dioxano (0,36 ml) e hidróxido de amonio (0,36 ml). El vial se cerró herméticamente con un tapón de teflón y se colocó en un bloque de calentamiento. La reacción se calentó a 120 °C durante 22 horas. La reacción se liofilizó y el producto en bruto **ZZ-2** (65,7 mg) se usó en la etapa siguiente sin más purificación. CLEM [M+H]⁺ 403

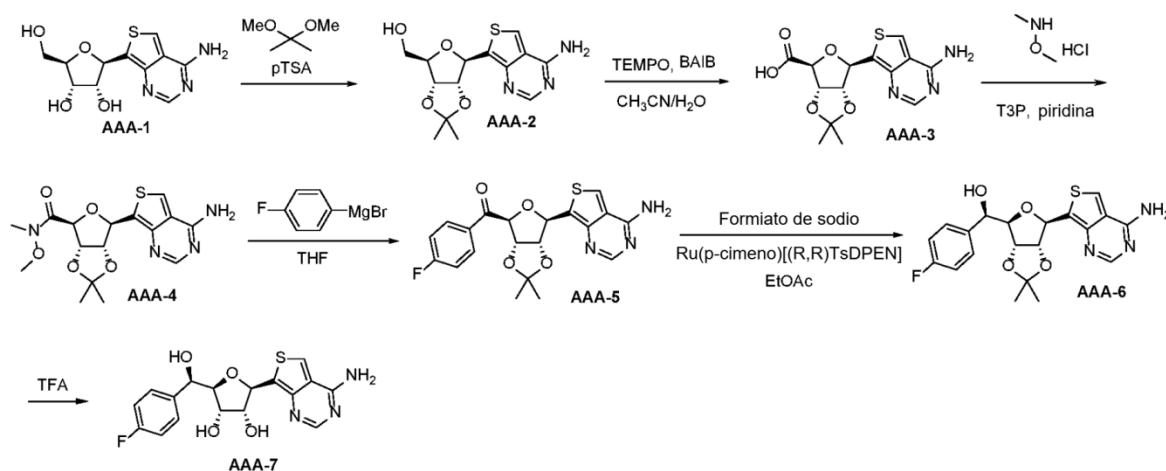
Etapa 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-(4-fluorobencil)tetrahidrofuran-3,4-diol (ZZ-3)

40 A un recipiente de reacción, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía **ZZ-2** en bruto (65,7 mg), se le añadió agua (0,7 ml), seguido de la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (0,7 ml). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se transfirió a un embudo de decantación con EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 3 porciones de NaHCO₃ ac. sat. y los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con 1 porción de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (columna ZymorSpher HADP 150x21,2 mm, MeOH al 20-30 %, 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título **ZZ-3** (19,6 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+H]⁺ 363; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 5,72, 8,46 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,88 Hz, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,06 (d, J = 5,12 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 5,47 Hz, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 3,93 (t, J = 4,53 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 5,04, 14,09 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 8,20, 14,18 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 102 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (AAA-7)**

Esquema AAA



Etap 1: Síntesis de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (AAA-2)

15 A una suspensión de **AAA-1** (Journal of American Chemistry Society, 2011, 133, 14912) (243 mg, 0,858 mmol) en acetona (8,58 ml, 1 M) se le añadió dimetiloisopropano (0,737 ml, 6,00 mmol) y PTSA (163 mg, 0,858 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se purificó en una columna ISCO de 12 g eluyendo con EtOAc al 100 % y MeOH al 10 %/EtOAc para dar una goma transparente **AAA-2** (80 mg, 29 %, anómero beta). CLEM [M+1]⁺ 324; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,49 (d, J = 5,26 Hz, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 4,86 (dd, J = 6,30, 3,00 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 3,18 Hz, 1H), 3,69-3,82 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,35 (s, 3H)

Etap 2: Síntesis de ácido ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxílico (AAA-3)

25 En un matraz de fondo redondo se añadió **AAA-2** (86 mg, 0,27 mmol), acetonitrilo (2,8 ml), y agua (0,7 ml). La solución se enfrió a 0 °C (baño de hielo) y se añadió diacetoxiodobenceno (BAIB, 188 mg, 0,585 mmol) seguido de TEMPO (8,31 mg, 0,05 mmol) y se agitó a 0 °C (solución de color amarillo claro). Después de 2,5 horas la CLEM mostró conversión total al ácido. La reacción se concentró y se usó en forma de (**AAA-3**) en bruto para la reacción siguiente (formación de la amida de Weinreb); CLEM [M+1]⁺ 338.

Etap 3: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-N-metoxi-N,2,2-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (AAA-4)

30 En un matraz de fondo redondo se añadió **AAA-3** (80 mg, 0,24 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina HCl (115 mg, 1,18 mmol), THF (2 ml) y piridina (0,095 ml, 1,18 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió T3P (50 % en EtOAc, 0,3 ml, 0,5 mmol) gota a gota. En la 4^a gota (viscosa), apareció una goma. Se añadieron otros 5 equiv. de piridina (0,095 ml, 1,18 mmol). Se eliminó el baño de hielo y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM muestra masa de producto en una región muy polar. Se concentra y se usa como **AAA-4** en bruto (96 mg) en la reacción siguiente. CLEM [M+1]⁺ 381.

Etap 4: Síntesis de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanona (AAA-5)

En un recipiente seco que contenía el **AAA-4** (96 mg, 0,25 mmol) y THF (2 ml), enfriado a 0 °C con un baño de hielo, se añadió el bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (0,75 ml, 0,756 mmol, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C. La reacción se

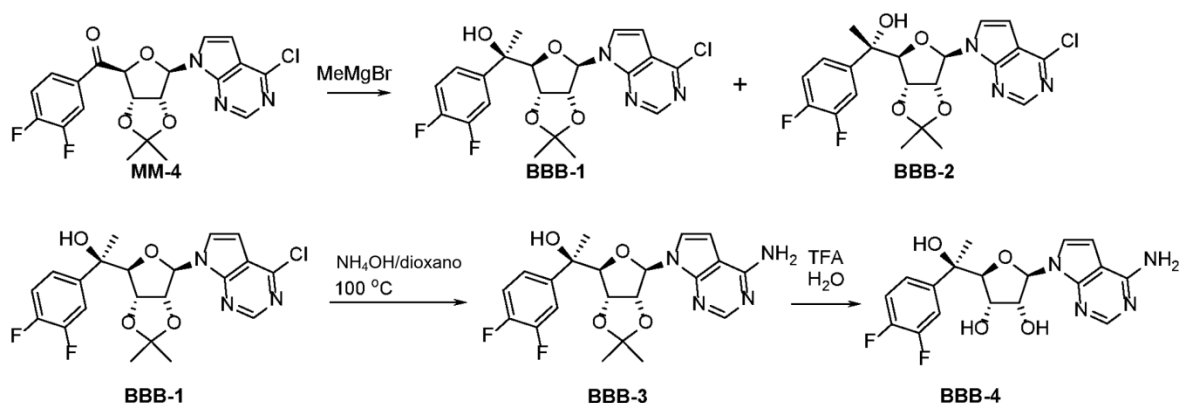
agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se inactivó con NH₄Cl sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta un aceite. El material en bruto se purificó en una columna ISCO de 12 g, EtOAc al 0-100 %/heptanos, después MeOH al 10 %/EtOAc para dar **AAA-5** en forma de un aceite (6 mg, 6 %). CLEM [M+1] 416

5 **Etapa 5-6: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluorofenil)metanol (AAA-6) y (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminotieno[3,4-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (AAA-7)**

A un recipiente de microondas de fondo cónico, equipado con una barra de agitación magnética y que contenía **AAA-5** (6 mg, 0,01 mmol) se le añadió formiato de sodio (40 mg, 0,578 mmol) y el Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (0,1 mg, 0,001 mmol). Se purgó con argón. Se añadieron agua (0,240 ml, purgada con argón durante 30 min) y EtOAc (0,06 ml, purgado con argón durante 30 min) y se agitó a temp. ambiente durante 24 h. La CLEM mostró el producto **AAA-6**. Se concentró la reacción a sequedad para dar un aceite de color pardo. Se añadieron 2 ml de TFA y 1 ml de agua y se agitó a temp. ambiente durante 1 hora. La CLEM mostró el producto **AAA-7**. Concentrado y base libre con una columna SCX (eluyendo con MeOH, después NH₃ al 10 %/MeOH). El producto en bruto se purificó después mediante CFS para dar **AAA-7**. CLEM [M+1] 378.

Ejemplo 103 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi)etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (BBB-4)

Esquema BBB



20 **Etapa 1: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (BBB-1) y (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (BBB-2)**

A una solución de ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(3,4-difluorofenil)metanona (**MM-4**) (200 mg, 0,456 mmol) en THF seco (4,5 ml, c=0,10 M) a ta se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,765 ml, 2,29 mmol, 3,0 M), la solución resultante se agitó a ta durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió NH₄Cl ac. (40 ml) lentamente, la mezcla se extrajo con EtOAc (25 mlx3). El extracto se combinó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 30 %/heptano, para dar 170 mg (82 % de rendimiento) de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (**BBB-1**) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 452; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (s, 3H) 1,51 (s, 3H) 1,58 (s, 4H) 4,67 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 5,12-5,17 (m, 1H) 5,86 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,18-7,22 (m, 1H) 7,22-7,26 (m, 1H) 7,32-7,36 (m, 1H) 7,44-7,52 (m, 1H) 8,72 (s, 1H). Eluyendo con EtOAc al 40 %/heptano dio 26 mg (13 % de rendimiento) de (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (**BBB-2**) en forma de un aceite.

35 CLEM [M+1] 452; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (s, 3H) 1,59 (s, 3H) 1,67 (s, 3H) 4,64 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 5,14 (dd, J = 6,66, 4,46 Hz, 1H) 5,30 (dd, J = 6,72, 2,57 Hz, 1H) 5,78 (d, J = 4,40 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 6,99-7,08 (m, 1H) 7,09-7,15 (m, 1H) 7,20-7,26 (m, 2H) 8,71 (s, 1H).

Etapa 2: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (BBB-3)

40 Se disolvió (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (170 mg, 0,376 mmol) en 5 ml de dioxano, se añadió 5 ml de hidróxido

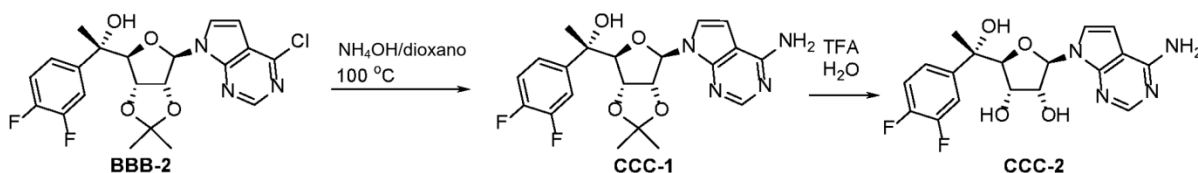
de amonio, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se le añadió H₂O, se extrajo con EtOAc, se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 70-80 %/heptano para dar 159 mg (100 % de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (**BBB-3**) que se solidificó después de vacío. CLEM [M+1] 433; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (s, 3H) 1,51 (s, 3H) 1,57 (s, 3H) 4,49-4,56 (m, 1H) 4,63-4,70 (m, 1H) 5,16 (t, J = 5,62 Hz, 1H) 5,81 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 5,90 (s a, 2H) 6,51 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 7,09 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 9,90, 8,19 Hz, 1H) 7,23-7,27 (m, 1H) 7,48 (ddd, J = 11,98, 7,76, 2,14 Hz, 1H) 8,33 (s, 1H)

Etapas 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (BBB-4)

10 Se siguieron procedimientos similares a los de las etapas 11 del ejemplo 9 (Esquema C). CLEM [M+1] 393; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 2H) 3,68 (d, J = 4,84 Hz, 1H) 4,13 (s, 1H) 4,58 (s a, 1H) 4,86 (s a, 1H) 5,17 (s a, 1H) 5,86 (d, J = 7,92 Hz, 1H) 6,67 (d, J = 3,52 Hz, 1H) 7,34-7,42 (m, 3H) 7,47 (s a, 2H) 7,54-7,60 (m, 1H) 8,13 (s a, 1H)

15 **Ejemplo 104 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (CCC-2)**

Esquema CCC



Etapas 1: Síntesis de (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (CCC-2)

20 Se disolvió (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ol (**BBB-2**) (26 mg, 0,058 mmol) en 1 ml de dioxano, se añadió 1 ml de hidróxido de amonio, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se le añadió H₂O, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar 25 mg (100 % de rendimiento) de **CCC-1** en forma de un aceite.

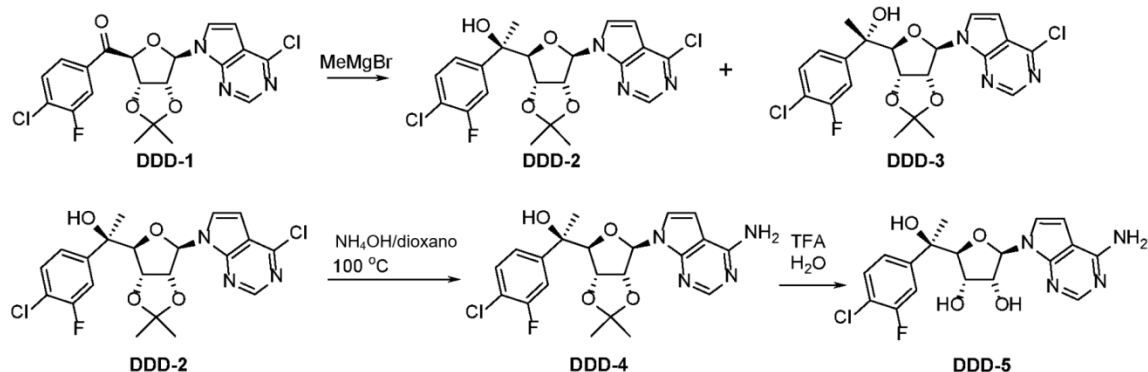
25 CLEM [M+1] 433; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 3H) 1,58 (s, 3H) 1,65 (s, 3H) 4,62 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 5,14 (dd, J = 6,60, 4,52 Hz, 1H) 5,28 (dd, J = 6,60, 2,32 Hz, 1H) 5,61 (s a, 2H) 5,69 (d, J = 4,40 Hz, 1H) 6,31 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 6,91 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 6,97-7,07 (m, 1H) 7,10-7,16 (m, 1H) 7,26 (ddd, J = 11,92, 7,64, 2,20 Hz, 1H) 8,33 (s, 1H)

30 **Etapas 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-hidroxi-etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (CCC-2)**

Se siguieron procedimientos similares a los de las etapas 11 del ejemplo 9 (Esquema C). CLEM [M+1] 393; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (s, 3H) 4,17 (s, 1H) 4,21-4,28 (m, 2H) 5,93 (d, J = 6,16 Hz, 1H) 6,89 (d, J = 3,52 Hz, 1H) 7,20-7,33 (m, 2H) 7,39-7,47 (m, 1H) 7,56 (d, J = 3,30 Hz, 1H) 8,33 (s a, 1H)

35 **Ejemplo 105 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxi-etil)tetrahidrofuran-3,4-diol (DDD-5)**

Esquema DDD



Etap 1: Síntesis de (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (DDD-2) y (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (DDD-3)

A una solución de (4-cloro-3-fluorofenil)((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (**DDD-1**, esquema DDD preparado de una forma similar a la de **MM-4** usando bromuro de 4-cloro-3-fluorofenilmagnesio) (230 mg, 0,509 mmol) en THF seco (5,0 ml, c=0,10 M) a ta se le añadió bromuro de metilmagnesio (0,848 ml, 2,54 mmol, 3,0 M), la solución resultante se agitó a ta durante 0,5 h. A la mezcla se le añadió NH₄Cl ac. (40 ml) lentamente, la mezcla se extrajo con EtOAc (25 mlx3). El extracto se combinó y se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío, se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 25 %/heptano para dar 175 mg (73,5 % de rendimiento) de (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (**DDD-2**) en forma de un sólido de color blanco.

CLEM [M+1] 468; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,22 (s, 3H) 1,51 (s, 3H) 1,58 (s, 3H) 4,56 (d, J = 1,22 Hz, 1H) 4,66 (dd, J = 6,11, 1,10 Hz, 1H) 5,15 (t, J = 5,75 Hz, 1H) 5,86 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 6,68 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,25-7,29 (m, 1H) 7,34 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,40-7,48 (m, 2H) 8,72 (s, 1H).

La elución con EtOAc al 30 %/heptano dio 26 mg (11 % de rendimiento) de (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (**DDD-3**) en forma de un aceite.

CLEM [M+1] 468; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,41 (s, 3H) 1,59 (s, 3H) 1,67 (s, 3H) 4,65 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 5,14 (dd, J = 6,66, 4,46 Hz, 1H) 5,30 (dd, J = 6,72, 2,57 Hz, 1H) 5,77 (d, J = 4,40 Hz, 1H) 6,58 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,11-7,16 (m, 1H) 7,19-7,24 (m, 2H) 7,25-7,29 (m, 1H) 8,71 (s, 1H)

Etap 2: Síntesis de (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ol (DDD-4)

Se disolvió (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (175 mg, 0,374 mmol) en 5 ml de dioxano, se añadió 5 ml de hidróxido de amonio, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se le añadió H₂O, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar 168 mg (100 % de rendimiento) de **DDD-4** en forma de un aceite.

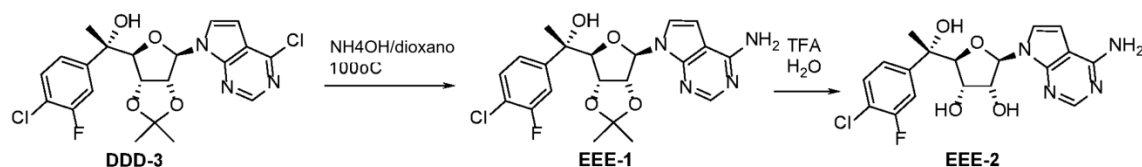
CLEM [M+1] 449; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (s, 3H) 1,52 (s, 3H) 1,57 (s, 3H) 4,52 (d, J = 1,22 Hz, 1H) 4,62-4,68 (m, 1H) 5,09 (t, J = 5,62 Hz, 1H) 5,88 (d, J = 5,14 Hz, 1H) 6,82 (d, J = 3,55 Hz, 1H) 7,17 (s a, 2H) 7,20-7,26 (m, 2H) 7,39-7,46 (m, 2H) 8,28 (s, 1H)

Etap 3: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (DDD-5)

Se siguieron procedimientos similares a los de las etapas 11 del ejemplo 9 (Esquema C). CLEM [M+1] 409; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 (s, 3H) 3,67 (d, J = 5,06 Hz, 1H) 4,13 (s, 1H) 4,58 (s a, 1H) 4,88 (s a, 1H) 5,18 (s a, 1H) 5,86 (d, J = 8,14 Hz, 1H) 6,66 (d, J = 3,52 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 3,30 Hz, 1H) 7,40-7,42 (m, 1H) 7,44 (s a, 1H) 7,53-7,58 (m, 2H) 8,13 (s a, 1H)

Ejemplo 106 (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (EEE-2)

Esquema EEE



Etapas 1: Síntesis de (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etan-1-ol (EEE-1)

Se disolvió (S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol (26 mg, 0,056 mmol) en 1 ml de dioxano, se añadió 1 ml de hidróxido de amonio, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, al residuo se le añadió H_2O , se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron para dar 25 mg (100 % de rendimiento) de **EEE-1** en forma de un aceite.

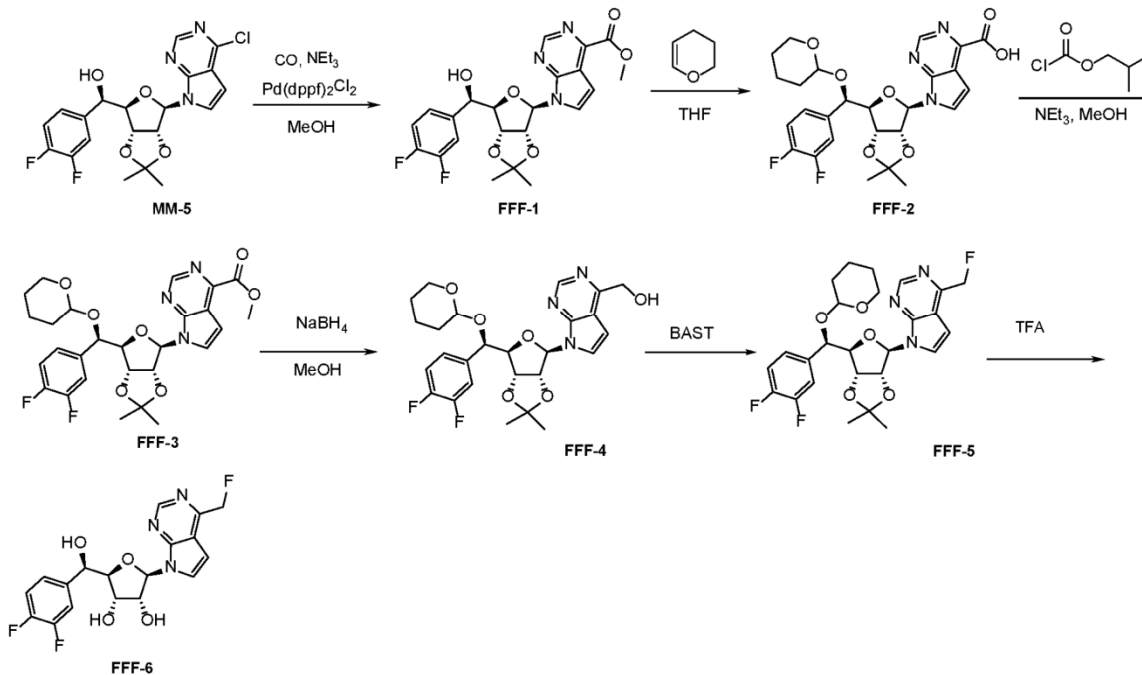
CLEM [M+1] 449; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 (s, 3H) 1,57 (s, 3H) 1,65 (s, 3H) 4,62 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 5,14 (dd, J = 6,48, 4,52 Hz, 1H) 5,28 (dd, J = 6,60, 2,32 Hz, 1H) 5,69 (d, J = 4,40 Hz, 1H) 5,77 (s a, 2H) 6,34 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 6,92 (d, J = 3,67 Hz, 1H) 7,14 (dd, J = 8,38, 1,77 Hz, 1H) 7,21-7,24 (m, 1H) 7,26 (s, 1H) 8,31 (s a, 1H)

Etapas 2: Síntesis de (2R,3R,4S,5S)-2-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-hidroxietil)tetrahidrofuran-3,4-diol (EEE-2)

Se siguieron procedimientos similares a los de las etapas 11 del ejemplo 9 (Esquema C). CLEM [M+1] 409; RMN ^1H (700 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,48 (s, 3H) 4,20 (d, J = 1,54 Hz, 1H) 4,26 (dd, J = 5,39, 1,43 Hz, 1H) 4,28-4,35 (m, 1H) 5,34 (s a, 2H) 5,89 (d, J = 7,04 Hz, 1H) 6,83 (d, J = 3,52 Hz, 1H) 7,29 (dd, J = 8,58, 1,76 Hz, 1H) 7,37-7,48 (m, 2H) 7,51 (d, J = 3,30 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H)

Ejemplo 107 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(fluorometil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FFF-6)

Esquema FFF



Etapas 1-Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de metilo (FFF-1)

Una mezcla de **MM-5** (Esquema FFF) (500 mg, 1,14 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (167 mg, 0,228 mmol) y Et_3N (462 mg, 4,57 mmol) en MeOH (50 ml) se desgasificó con CO cuatro veces. La mezcla se agitó a 100°C en atmósfera de CO

(2 MPa) en un autoclave durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la reacción se había completado y que el producto estaba limpio. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 100 % para proporcionar **FFF-1** (500 mg, 94,9 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 462; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,07 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,8, 11,5 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,94 (dd, J = 1,4, 6,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

Etapa 2- Síntesis de ácido 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-carboxílico (FFF-2)

10 A una solución de **FFF-1** (300 mg, 0,60 mmol) y PPTS (32,7 mg, 0,13 mmol) en THF (3 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (109 mg, 1,3 mmol) a ta (25 °C). La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 1 h. La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante 12 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la relación de material de partida:producto fue de aproximadamente 5:1. Se añadió CuSO₄ (1 equiv.) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,09 g, 13 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 24 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo al 0-100 para proporcionar **FFF-2** (120 mg, 34,7%) en forma de un sólido. CLEM [M+1] 532

Etapa 3- Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-carboxilato de metilo (FFF-3)

20 A una solución de **FFF-2** (110 mg, 0,207 mmol) y Et₃N (83,8 mg, 0,828 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió cloroformiato de isobutilo (56,5 mg, 0,414 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 1 h. A la mezcla se le añadió MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se formó una nueva mancha. La mezcla se vertió en salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **FFF-3** (100 mg, 88 %) en forma de una goma y se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+23] 568

Etapa 4- Síntesis de (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)metanol (FFF-4)

25 A una solución de **FFF-3** (150 mg, 3,96 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió NaBH₄ (150 mg, 3,96 mmol) a ta (25 °C). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva. La mezcla se concentró al vacío a sequedad. El residuo se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar **FFF-4** (90 mg, 63,2 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 518

Etapa 5- Síntesis de 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-difluorofenil)((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-4-(fluorometil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (FFF-5)

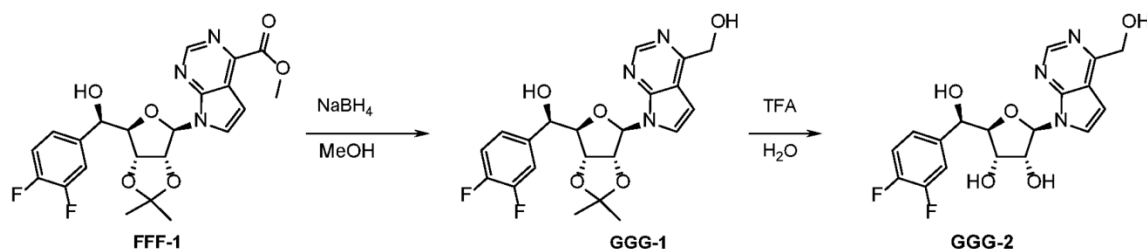
35 A una solución de **FFF-4** (50 mg, 0,0966 mmol) en DCM seco (5 ml) se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (150 mg, 0,678 mmol) a -70 °C. La solución de color amarillo resultante se calentó a ta y se agitó a ta (25 °C) durante 2 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal tenía la masa deseada. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, EtOAc eluido en éter de petróleo del 0 al 50 %, para dar **FFF-5** (25 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 520

Etapa 6- Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(fluorometil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (FFF-6)

40 Al compuesto **FFF-5** (25 mg, 0,0481 mmol) se le añadió TFA/H₂O (1 ml/1 ml) a ta (25 °C). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se vertió en K₂CO₃ ac. al 20 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto (18 mg). El producto en bruto se purificó por TLC prep. (DCM/MeOH = 10:11) para dar **FFF-6** (13 mg, 68,3 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 396; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,94 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,33 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 4,14 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H)

Ejemplo 108 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(hidroximetil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GGG-2)

Esquema GGG



Etap 1-Síntesis de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (GGG-1)

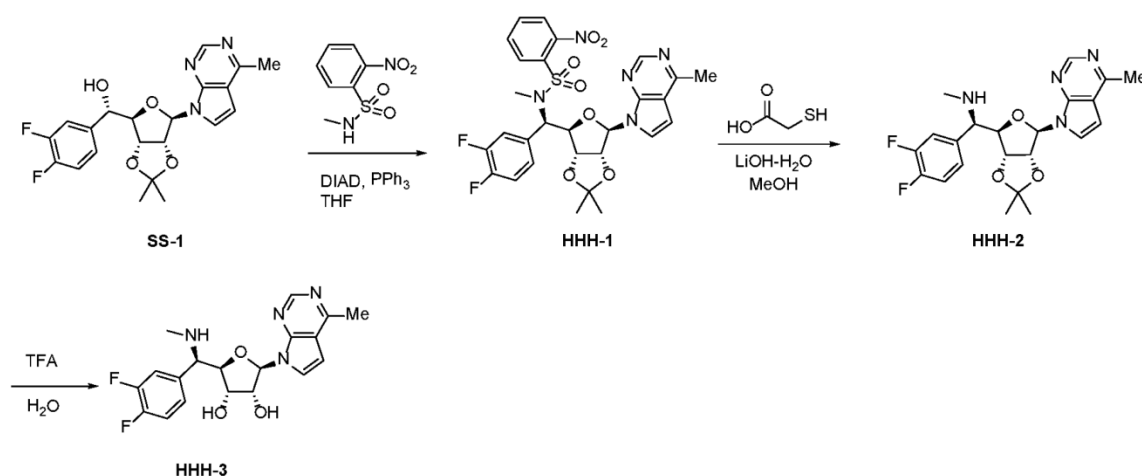
5 A una solución de **FFF-1** (Esquema GGG) (200 mg) en MeOH (30 ml) se le añadió NaBH₄ (492 mg, 13 mmol) a ta (25 °C). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se concentró al vacío para retirar la mayoría del MeOH. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar material en bruto, que se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 2:3) para proporcionar **GGG-1** (80 mg, 42,6 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM [M+1] 434; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,88 (s, 1H), 7,48-7,35 (m, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,12 (s a, 1H), 6,61 (s a, 1H), 5,85 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,27 (s a, 1H), 5,16-5,02 (m, 3H), 4,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,56 (s a, 1H), 3,90 (s a, 1H), 1,58 (s a, 3H), 1,29 (s, 3H)

Etap 2-Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(4-(hidroximetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (GGG-2)

15 A una solución de TFA/H₂O (2 ml/2 ml) se le añadió **GGG-1** (60 mg, 0,138 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta (30 °C) durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se vertió en K₂CO₃ al 20 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar **GGG-2** (45 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 394; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,25 (s a, 1H), 6,91 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,88-4,75 (m, 3H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,13 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H)

Ejemplo 109 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(metilamino)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (HHH-3)

Esquema HHH



25 **Etap 1: Síntesis de N-((R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)-N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida (HHH-1)**

30 En un matraz de fondo redondo se añadió **SS-1** (Esquema HHH) (100,0 mg, 0,240 mmol), N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida (62,2 mg, 0,287 mmol), trifetilfosfina (94,3 mg, 0,359 mmol) y THF (17,3 mg, 0,240 mmol, 1,20 ml, 0,2 M). La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió DIAD (77,3 mg, 0,359 mmol, 0,0740 ml)

gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La CLEM mostró conversión completa del producto. La reacción se diluyó con EtOAc y agua (30 ml de cada). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se purifica por CLAP prep. para obtener **HHH-1** en forma de un sólido (57 mg, 39 %). CLEM [M+1] 616; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,84 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,15 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,97-6,86 (m, 3H), 6,58 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 2,5, 6,7 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,2, 6,5 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 4,2, 8,7 Hz, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,30 (s, 3H)

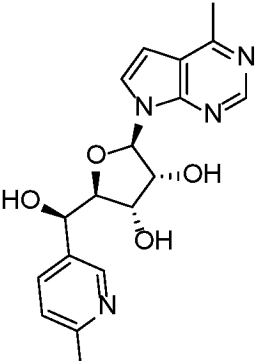
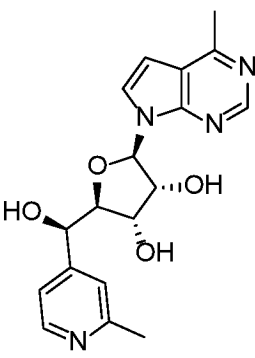
Etapas 2: Síntesis de (R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-N-metilmetanamina (HHH-2)

Una suspensión de **HHH-1** (57,0 mg, 0,093 mmol) en MeOH se trató con ácido mercaptoacético (0,020 ml, 0,277 mmol) e hidróxido de litio hidratado (23,3 mg, 0,556 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 24 h. La reacción se pasó directamente a una columna SCX lavando primero con MeOH, seguido de NH₃ 7 N al 10 %/MeOH para obtener el producto (**HHH-2**) en forma de un aceite transparente. CLEM [M+1] 431

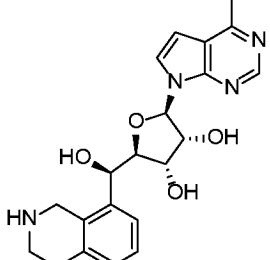
Etapas 3: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(metilamino)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (HHH-3)

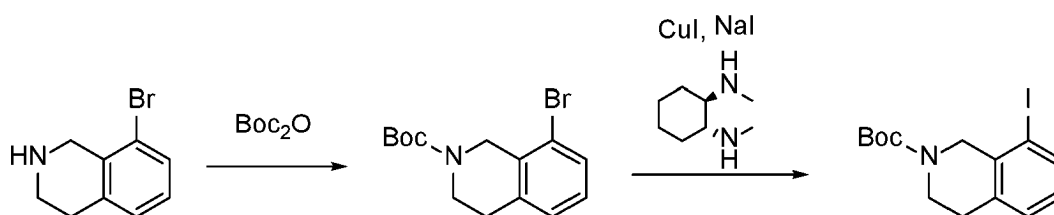
El aceite transparente **HHH-2** en bruto se disolvió en TFA y agua (1 ml de cada) y se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se pasó directamente a una columna SCX, lavando primero con MeOH, seguido de NH₃ 7 N al 10 %/MeOH para obtener el producto en forma de un aceite transparente. Se purificó mediante CFS para obtener **HHH-3** en forma de un sólido de color blanco (17,4 mg, 48 %) CLEM [M+1] 391; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,20-5,09 (m, 1H), 4,48 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)

La síntesis de los ejemplos 110-112 siguió procedimientos similares a los de las etapas 9-11 del ejemplo 9 (Esquema C) usando el haluro de arilo apropiado para fabricar el reactivo de Grignard. Los procedimientos para fabricar el haluro de arilo usado para el ejemplo 112 están a continuación.

Ejemplo 110		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(6-metilpiridin-3-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 5,3, 6,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 2,3, 5,3 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 2,3, 3,8 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)
Ejemplo 111		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(2-metilpiridin-4-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 5,3, 7,3 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,20 (tt, J = 1,0, 5,5 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H)

(continuación)

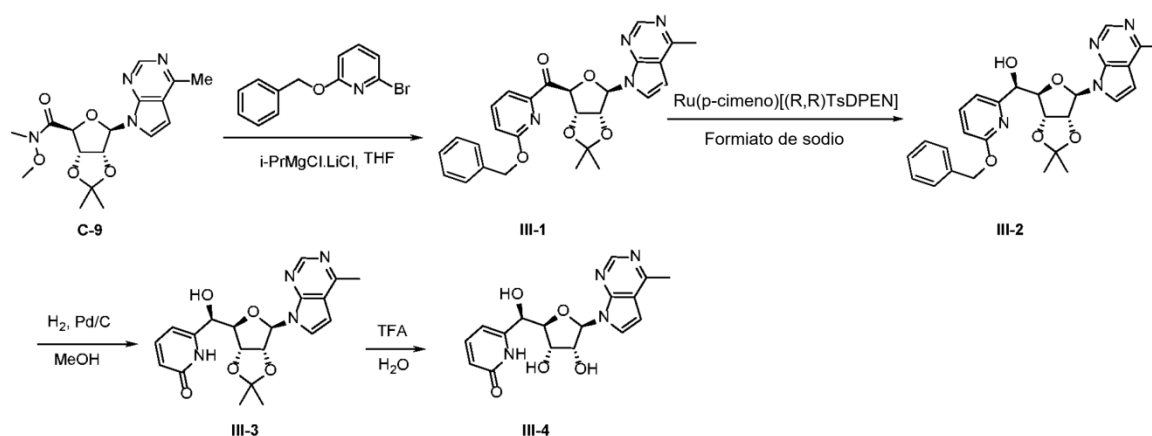
Ejemplo 112		397 [M+1] (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-hidroxi(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,05-5,94 (m, 1H), 4,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 4,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,11-3,89 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,67 (s, 3H)
--------------------	---	---

Síntesis de 8-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (usado en el ejemplo 112)

Etapas 1: Síntesis de 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

5 A la solución de 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina HCl (1 g, 4,72 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió Boc₂O (1030 mg, 4,72 mmol) y NEt₃ (960 mg, 9,43 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (2000 mg). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 30 % para proporcionar el producto deseado (1,36 mg, 94 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 4,61-4,48 (m, 2H), 3,64 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,50 (s, 9H)

10 Etapas 2: Síntesis de 8-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

15 Una mezcla de 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,60 mmol), NaI (720 mg, 4,80 mmol), CuI (45,8 mg, 0,240 mmol) y *trans*-*N,N*-dimetilciclohexanodiamina (68 mg, 0,48 mmol) en dioxano (10 ml) se purgó con N₂ durante 10 min. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. La CLEM mostró el 50 % de conversión, por lo que se añadió más NaI (720 mg, 4,80 mmol), se añadió CuI (45,8 mg, 0,24 mmol) y *trans*-*N,N*-dimetilciclohexanodiamina (68 mg, 0,40 mmol) seguido de purgado con N₂ durante 10 min. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para proporcionar material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 20 % para proporcionar el producto (450 mg, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM [M-tBu] 304; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,94-6,82 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,62 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H)

Ejemplo 113 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)piridin-2(1H)-ona (MI-4)
Esquema III


Etapa 1: Síntesis de (6-(benciloxi)piridin-2-il)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (III-1)

A una solución de 2-(benciloxi)-6-bromopiridina (437 mg, 1,66 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió n-BuLi 2,5 M (0,662 ml, 1,66 mmol) a -65 °C. La suspensión de color amarillo se agitó a -65 °C durante 1 h. Se añadió una solución de **C-9** (150 mg, 0,414 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha nueva buena. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar material en bruto y se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 487.

Etapa 2: Síntesis de (R)-(6-(benciloxi)piridin-2-il)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (III-2)

Una mezcla de color amarillo claro de **III-1** en bruto (411 mg, 0,41 mmol) en EtOAc (2,5 ml) y formiato de sodio ac. 2,5 M (11,6 ml, 29 mmol) se purgó con N₂ durante 5 min. A la mezcla se le añadió Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (30 mg, 0,047 mmol) a ta (20 °C). La mezcla de color amarillo resultante se agitó en atmósfera de N₂ a ta (20 °C) durante 20 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 100 % para proporcionar (80 mg, 40 % en dos etapas) en forma de una goma de color pardo. CLEM [M+1] 489; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,82 (s, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 5,34-5,32 (m, 1H), 5,09-5,03 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de 6-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)metil)piridin-2(1H)-ona (III-3)

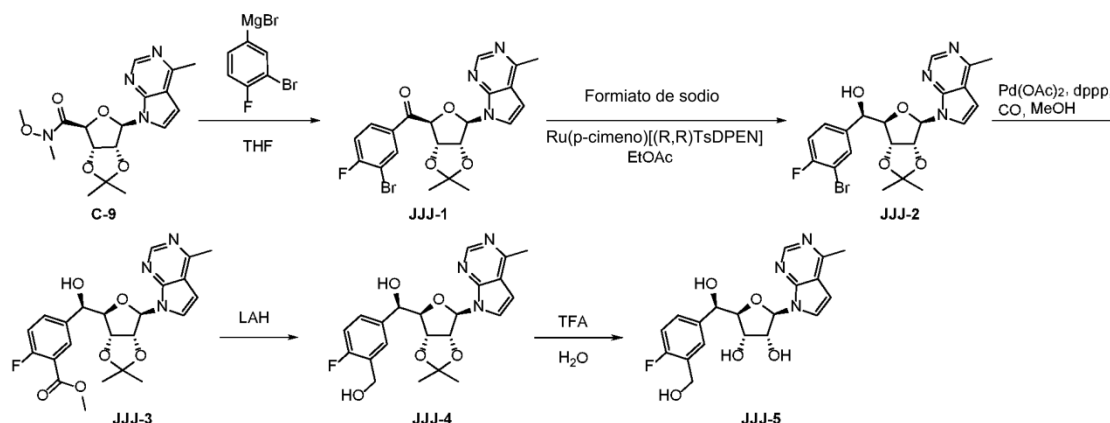
Una mezcla de **III-2** (80 mg, 0,16 mmol) y Pd/C (35 mg, 0,0164 mmol) en MeOH (4 ml) se desgasificó con H₂ cuatro veces. La mezcla se agitó a ta (15 °C) en atmósfera de H₂ durante 16 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal era el compuesto deseado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar el producto (60 mg, 92 %) en forma de una goma de color pardo. CLEM [M+1] 399; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,53 (s a, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 7,43 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,85 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

Etapa 4: Síntesis de 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il)(hidroxi)metil)piridin-2(1H)-ona (III-4)

A **III-3** (60 mg, 0,151 mmol) se le añadió TFA/H₂O (1 ml/1 ml, previamente enfriado a 0 °C). La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 2 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y se observó un pico (0,15 min). La mezcla se vertió en K₂CO₃ al 20 % (10 ml). La fase acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc/THF (5 ml/5 ml x 6). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ durante una noche. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar material en bruto que se purificó por CLAP prep. para dar el producto (25 mg, 43 %). CLEM [M+1] 359; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,43 (s a, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 6,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,32 (s a, 2H), 6,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,31 (s a, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 2,68 (s, 3H)

Ejemplo 114 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-((4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJJ-5)

Esquema JJJ

**Etapas 1: Síntesis de (3-bromo-4-fluorofenil)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (JJJ-1)**

5 A una solución incolora de bromuro de (3-bromo-4-fluorofenil) magnesio (1 g, 3,3 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió *i*-PrMgCl·LiCl 1,3 M (3,4 ml, 4,4 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -20°-40 °C durante 1 h, en la que la reacción cambió a color amarillo. Se añadió C-9 (400 mg, 1,1 mmol) en THF (6 ml) y la mezcla cambió a color rojo y se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar producto en bruto (445 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 476

Etapas 2: Síntesis de (R)-(3-bromo-4-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (JJJ-2)

15 La solución de JJJ-1 en bruto (445 mg, 0,93 mmol) y formiato de sodio (2540 mg, 37,4 mmol) en EtOAc/H₂O (3,2 ml/12 ml) se purgó con N₂ durante 30 min, después se añadió Ru(p-cimeno) [(R,R)TsDPEN] (30 mg, 0,047 mmol). La mezcla de color amarillo resultante se agitó a ta (25 °C) durante 24 h. La TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que el material de partida se había consumido completamente y que se formó la mancha nueva (compuesto deseado). La reacción se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). El extracto se concentró al vacío para proporcionar producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10-60 %) para dar JJJ-2 (300 mg, 67 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM [M+1] 478; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,80 (s, 1H), 7,77 (td, J = 0,9, 7,7 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,25 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,32-5,24 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,93 (dd, J = 1,3, 6,3 Hz, 1H), 4,59-4,56 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,29 (s a, 3H)

Etapas 3: Síntesis de 5-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(hidroxi)metil)-2-fluorobenzoato de metilo (JJJ-3)

25 En un tubo cerrado herméticamente se cargó una solución de JJJ-2 (150 mg, 0,31 mmol) en MeOH (10 ml) y DMF (5 ml). Se añadieron Pd(OAc)₂ (49 mg, 0,22 mmol) y DPPPP (91 mg, 0,22 mmol), seguido de Et₃N (95 mg, 0,94 mmol). La reacción se desgasificó y se purgó con CO tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en 3 MPa de CO durante 16 h. La TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que perduraba aproximadamente el 50 % de material de partida y que la mancha nueva principal era el producto deseado. La reacción se detuvo y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó por columna ultrarrápida para dar JJJ-3 (26 mg, 27 %) y material de partida (50 mg). CLEM [M+1] 458; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,81 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 1H), 7,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,28 (s, 3H)

Etapas 4: Síntesis de (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)(4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)metanol (JJJ-4)

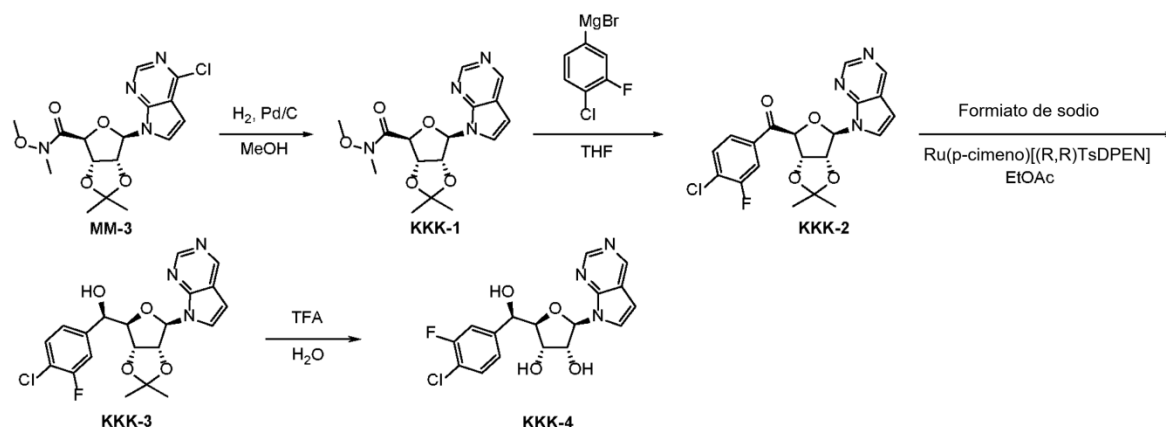
35 A una solución de JJJ-3 (26 mg, 0,06 mmol) en THF seco (1 ml) se le añadió LAH (7 mg, 0,17 mmol) en atmósfera de N₂ en una porción a 0 °C. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 10 °C durante 2 h. La TLC (DCM/MeOH = 20:1, UV) mostró que la reacción case se había completado, después se inactivó con EtOAc, se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep. para dar el producto, JJJ-4 (15 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 430

Etapas 5: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-((4-fluoro-3-(hidroximetil)fenil)(hidroxi)metil)-5-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (JJJ-5)

A una solución de **JJJ-4** (15 mg, 0,04 mmol) en agua (0,2 ml) se le añadió TFA (0,1 ml), después la reacción se agitó a 5 °C durante 3 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió K₂CO₃ (6 mg) y se agitó a t.a. (8 °C) durante 30 min. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5 ml x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío, se purificó por TLC prep. para dar **JJJ-5** (3 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 390; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,65 (s, 1H), 7,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, J = 4,5 Hz, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 5,0, 7,3 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,30-4,27 (m, 2H), 2,75 (s, 3H)

Ejemplo 115 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (KKK-4)

Esquema KKK



Etapa 1: Síntesis de (3aS,4S,6R,6aR)-N-metoxi-N,2,2-trimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carboxamida (KKK-1)

Una mezcla de **MM-3** (1 g, 2,6 mmol) y Pd/C (200 mg) en MeOH (30 ml) se desgasificó con H₂ cuatro veces. La mezcla se agitó a ta (25 °C) en atmósfera de H₂ durante 2 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que la mayoría del material de partida se consumió y que se formó una mancha buena. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 100 %, después MeOH al 10 % en DCM para proporcionar el producto **KKK-1** (530 mg, 58 %) en forma de una goma de color amarillo. CLEM [M+1] 349; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,99 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 6,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,35-5,26 (m, 1H), 5,25-5,16 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,41 (s, 3H)

Etapa 2: Síntesis de (4-cloro-3-fluorofenil)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanona (KKK-2)

A una solución de **KKK-1** (265 mg, 0,76 mmol) en THF seco (5 ml) se le añadió bromuro de (4-cloro-3-fluorofenil)magnesio (2,0 ml, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. (5 ml) y se diluyó con EtOAc (5 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el material **KKK-2** en bruto (380 mg, >99 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente. CLEM [M+1] 418; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,24 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,80-5,72 (m, 1H), 5,51 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,46 (s, 3H)

Etapa 3: Síntesis de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (KKK-3)

Una mezcla de color amarillo claro de **KKK-2** en bruto (75 mg, 0,16 mmol) en EtOAc (0,5 ml) y formiato de sodio ac. 2,5 M (4 ml, 10 mmol) se purgó con N₂ durante 1 h. A la mezcla se le añadió Ru(p-cimeno)[(R,R)TsDPEN] (10 mg, 0,02 mmol) a ta (25 °C). La mezcla de color amarillo resultante se agitó en atmósfera de N₂ a ta (25 °C) durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se extrajo con EtOAc (1 ml x 2). El extracto se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el producto **KKK-3** (25 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 420; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,07 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,29 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,29 (s, 3H)

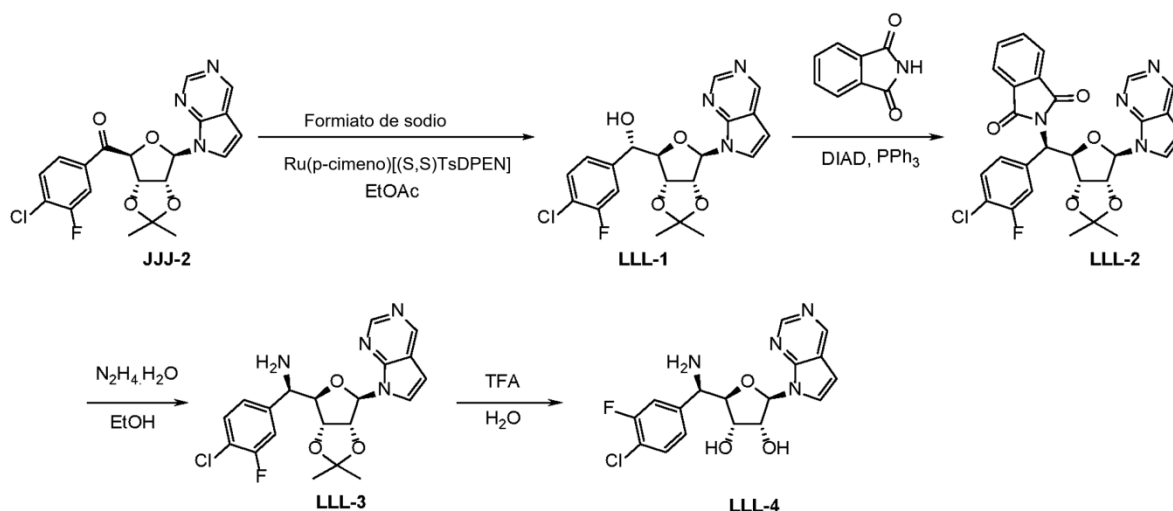
Etapa 4: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-

ii) tetrahidrofuran-3,4-diol (KKK-4)

KKK-3 (25 mg, 0,06 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA/H₂O (1 ml cada uno). La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 2 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se vertió en K₂CO₃ al 20 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se liofilizó para proporcionar un sólido de color blanco (20 mg, 88 %). CLEM [M+1] 380; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,05 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,89 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 4,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H)

10 Ejemplo 116 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (LLL-4)

Esquema LLL



Etapa 1: Síntesis de (S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (LLL-1)

15 El compuesto JJJ-2 (295 mg, 0,61 mmol) en EtOAc (2 ml) y formiato de sodio ac. 2,5 M (16 ml, 40 mmol) se purgaron con N₂ durante 1 h. A la mezcla se le añadió Ru(p-cimeno)[(S,S)TsDPEN] (40 mg, 0,06 mmol) a ta (25 °C). La mezcla resultante de color amarillo se agitó en atmósfera de N₂ a ta durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que se formó una mancha buena. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). El extracto se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar material en bruto. (La RMN ¹H mostró la relación de los dos isómeros como 2,3:1) El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en éter de petróleo del 0 al 60 % para proporcionar el producto LLL-1 (110 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 420; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,31-5,22 (m, 2H), 5,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Etapa 2: Síntesis de 2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona (LLL-2)

30 A una solución de LLL-1 (110 mg, 0,26 mmol), ftalimida (58 mg, 0,39 mmol) y PPh₃ (103 mg, 0,39 mmol) en THF seco (2 ml) se le añadió DIAD (80 mg, 0,393 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta (25 °C) en atmósfera de N₂ durante 20 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el producto LLL-2 (95 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CLEM [M+1] 549; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,05 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,92-7,83 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 3,0, 5,5 Hz, 2H), 7,22-7,14 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,57-5,39 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 3,9, 6,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,31 (s, 3H)

35 Etapa 3: Síntesis de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanamina (LLL-3)

A una suspensión de color amarillo claro de LLL-2 (90 mg, 0,16 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió N₂H₄·H₂O al 85 % (0,5 ml). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta (25 °C) durante 16 h. La TLC (éter de petróleo/EtOAc =

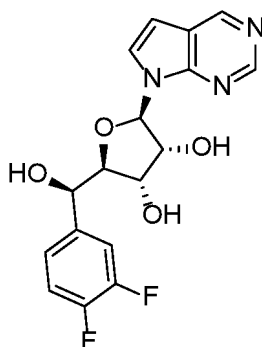
1:1) mostró que se consumió la mayoría del material de partida. La mezcla se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el producto **LLL-3** (50 mg, 72,8 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 419; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,9, 10,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 3,6, 6,7 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 3,5, 6,8 Hz, 1H), 4,35-4,13 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

Etapa 4: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(4-cloro-3-fluorofenil)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (LLL-4)

A **LLL-3** (50 mg, 0,12 mmol) se le añadió TFA/H₂O (1 ml de cada, previamente enfriado a 0 °C). La mezcla se agitó a ta (25 °C) durante 2 h. La CLEM mostró que se consumió la mayoría del material de partida y que el pico principal era el producto deseado. La mezcla se vertió en K₂CO₃ al 20 % (10 ml), se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). El extracto se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto, **LLL-4**, se liofilizó hasta un sólido de color blanco (30 mg, 66 %). CLEM [M+1] 379; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,03 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,51-7,39 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,66-4,54 (m, 1H), 4,24 (s a, 1H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 2,1, 6,9 Hz, 1H).

Ejemplo 117 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol

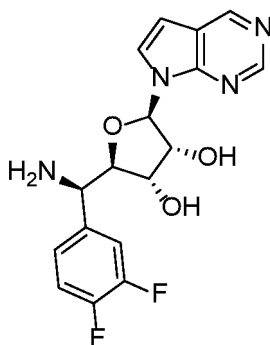
El ejemplo 117 se preparó con procedimientos similares a los del ejemplo 115 (Esquema KKK) salvo que se usó bromuro 3,4-difluorofenilmagnesio en la etapa 2.



CLEM [M+1] 364; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,45-7,28 (m, 2H), 7,24 (s a, 1H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,80 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 4,5 Hz, 1H)

Ejemplo 118 (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-amino(3,4-difluorofenil)metil)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol

El ejemplo 118 se preparó con procedimientos similares a los del ejemplo 116 (Esquema LLL) excepto que se usó bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio en la etapa 2 del ejemplo 117 (Esquema KKK).

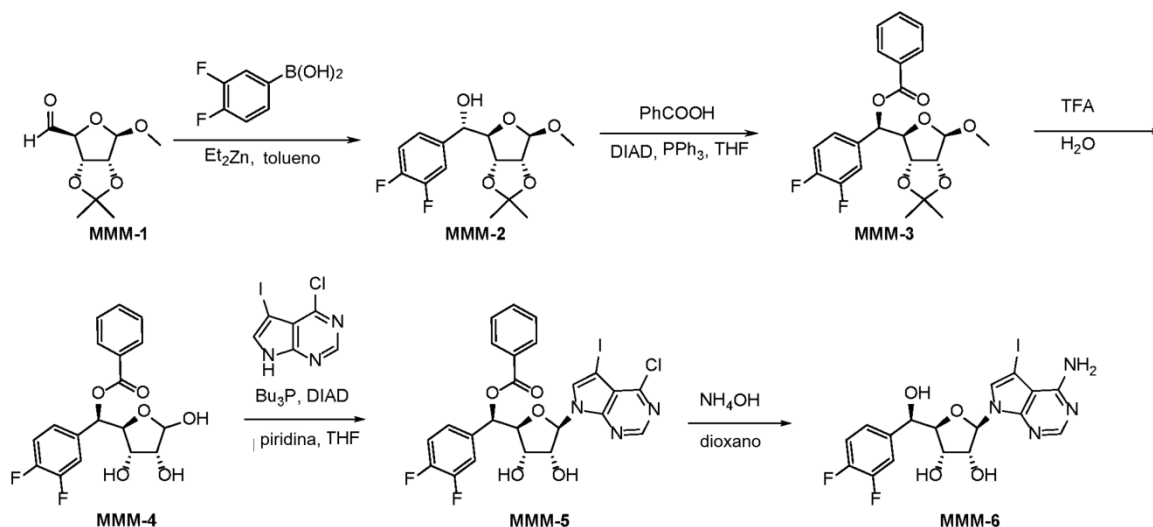


CLEM [M+1] 363; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,47-7,38 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 8,3, 10,8 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 6,70 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,13 (s a, 1H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 2,1, 6,7 Hz, 1H)

Ejemplo 119 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-

difluorofenil(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MMM-6)

Esquema MMM

**Etap 1: Síntesis de (S)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (MMM-2)**

5 Se preparó (3aR,4S,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-carbaldehído **MMM-1** usando un procedimiento en dos etapas de las referencias en Tetrahedron, 2013, 10581-10592 y Organic Letters, vol. 4, n.º 17, 2002, 3001. A una suspensión de color blanco de ácido (3,4-difluorofenil)borónico (3,2 g, 20,26 mmol) en tolueno seco (79 ml) se le añadió una solución de Et₂Zn (70,9 ml, 1 M en tolueno, 70,9 mmol) lentamente a 20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora y se disolvió la mayoría del sólido. Después se añadió lentamente
 10 una solución de **MMM-1** (4,1 g, 20,3 mmol) en tolueno (5 ml) a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante otras 1,5 horas. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 1:1, tinción de PMA) mostró que se consumió el material de partida y se detectó una mancha nueva. La mezcla se inactivó con agua (40 ml) a 10 °C lentamente y se formó un sólido de color amarillo. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml). El filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se purificó por ISCO (gel de sílice, éter de petróleo:EtOAc = 4:1) para producir 4 g de **MMM-2** (63 % de rendimiento) en forma de un aceite de color
 15 amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26-7,01 (m, 3H), 4,98 (s, 1H), 4,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,70-4,65 (m, 2H), 4,63 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H)

Etap 2: Síntesis de benzoato de (R)-(3,4-difluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (MMM-3)

A una mezcla de **MMM-2** (4 g, 12,65 mmol), PhCOOH (2,32 g, 19 mmol), PPh₃ (4,98 g, 19 mmol) en tolueno (90 ml) se le añadió DIAD (3840 mg, 19 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La solución de color amarillo se agitó a 20 °C durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 4:1) mostró que se consumió el material de partida y se detectó una mancha polar inferior. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con Na₂CO₃ sat.(50 ml X 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar producto en bruto en forma de un
 25 aceite incoloro, que se purificó por ISCO (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo = 12 %) para dar 4,3 g de **MMM-3** (81 % de rendimiento) en forma de una goma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 2H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,25-7,08 (m, 2H), 5,93 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); EMAR m/z C₂₂H₂₂F₂O₆ [M+23] 443.

Etap 3: Síntesis de benzoato de (1R)-(3,4-difluorofenil)((2S,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (MMM-4)

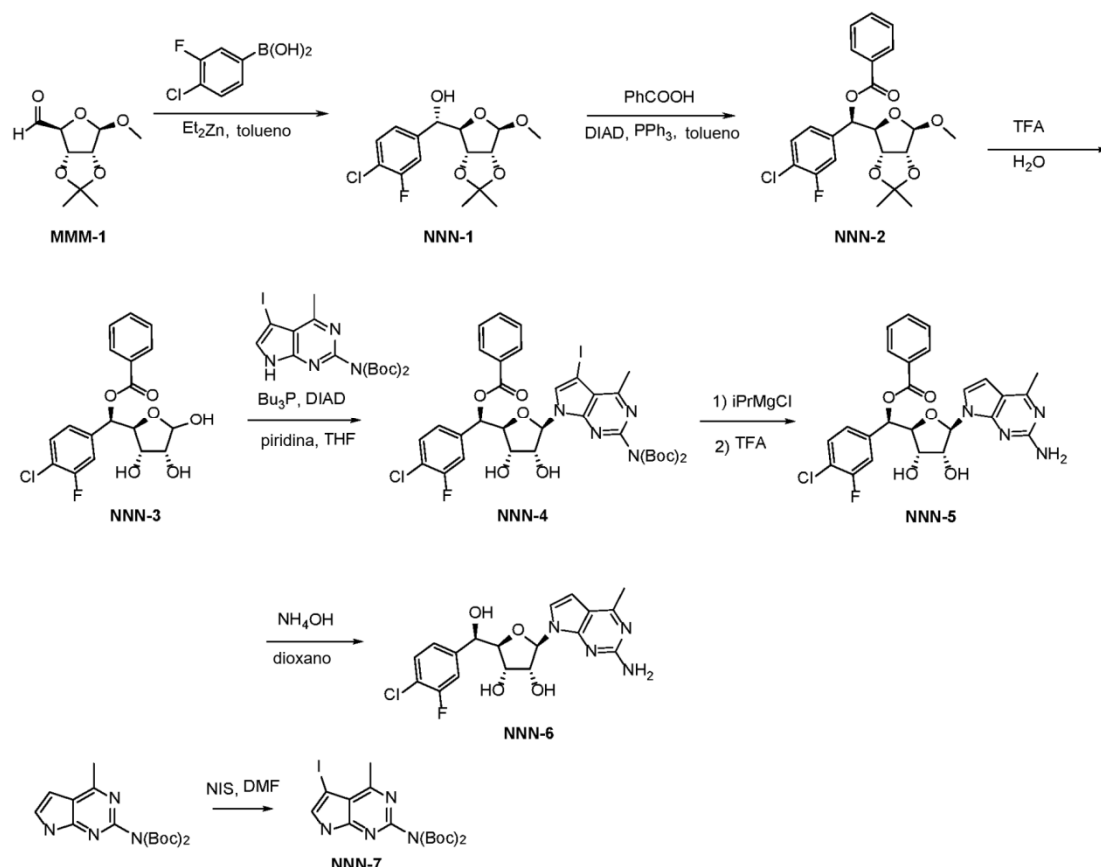
La solución de **MMM-3** (1060 mg, 2,521 mmol) en 10 ml de ácido trifluoroacético y 5 ml agua destilada se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaHCO₃ sat., se extrajo con EtOAc 3 veces, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, se purificaron por
 35 cromatografía en columna con EtOAc al 100 % para dar 0,9 g (97 % de rendimiento) de **MMM-4** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (d, J = 6,36 Hz, 1H) 2,90 (d, J = 7,34 Hz, 1H) 3,46 (d, J = 6,85 Hz, 1H) 3,98-4,07 (m, 1H) 4,15-4,23 (m, 1H) 4,49-4,55 (m, 1H) 5,35 (dd, J = 6,72, 4,28 Hz, 1H) 6,07 (d, J = 5,01 Hz, 1H) 7,14-7,24 (m, 2H) 7,28-7,36 (m, 1H) 7,49 (t, J = 7,70 Hz, 2H) 7,62 (t, J = 7,46 Hz, 1H) 8,05-8,10 (m, 2H)

Etapla 4: Síntesis de benzoato de (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)(3,4-difluorofenil)metilo (MMM-5)

A una solución de 4-cloro-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (76,2 mg, 0,27 mmol) en 10 ml de THF se le añadió piridina (21,6 mg, 0,27 mmol, 0,02 ml) a t.a., se añadió azodiformiato de diisopropilo (116,0 mg, 0,57 mmol) seguido de tri-*N*-butilfosfina (114 mg, 0,546 mmol) a t.a., se añadió **MMM-4** (100 mg, 0,27 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó a t.a. durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se añadió EtOAc y H₂O, se extrajo con EtOAc 3 veces, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, se purificó por CLAP preparativa de fase inversa para dar 60 mg (35 % de rendimiento) de **MMM-5** en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 627,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,56 (dd, J = 5,32, 2,75 Hz, 1H) 4,62-4,73 (m, 2H) 6,06 (d, J = 5,26 Hz, 1H) 6,38 (d, J = 4,28 Hz, 1H) 7,15-7,24 (m, 2H) 7,24-7,32 (m, 3H) 7,38 (t, J = 7,76 Hz, 2H) 7,55 (t, J = 7,46 Hz, 1H) 7,90-7,97 (m, 2H) 8,48 (s, 1H)

Etapla 5: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-amino-5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (MMM-6)

Se disolvió **MMM-5** (23 mg, 0,037 mmol) en 1 ml de dioxano, se añadió 1 ml de solución de hidróxido de amonio. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró, se volvió a disolver en MeOH, se purificó por CLAP preparativa de fase inversa para dar 15,8 mg (86 % de rendimiento) de **MMM-6** en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 505,0; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,17 (dd, J = 5,26, 1,83 Hz, 1H) 4,20-4,27 (m, 1H) 4,69 (dd, J = 7,09, 5,38 Hz, 1H) 4,96 (d, J = 2,81 Hz, 1H) 5,96 (d, J = 7,09 Hz, 1H) 7,20-7,27 (m, 2H) 7,34-7,41 (m, 1H) 7,42 (s, 1H) 8,10 (s, 1H)

Ejemplo 120 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (NNN-6)**Esquema NNN****Etapla 1: Síntesis de (S)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (NNN-1)**

A una suspensión de color blanco de ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico (3550 mg, 20,36 mmol) en tolueno seco (92 ml) se le añadió una solución de Et₂Zn (71,3 ml, 1 M en tolueno, 71,3 mmol) lentamente a 20 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. El sólido de color blanco se disolvió y la mezcla se tornó transparente.

Después se añadió una solución de **MMM-1** (4,11 g, 20,33 mmol) en tolueno (10 ml) lentamente a 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante otras 1,5 horas. La mezcla cambió a amarillo. La TLC (éter de petróleo:EtOAc=2:1, tinción de PMA, Rf=0,6) mostró que se consumió el material de partida y se detectó una mancha nueva. La mezcla se inactivó con agua (40 ml) a 10 °C lentamente y se formó un sólido de color amarillo. La mezcla se diluyó con EtOAc (80 ml) y se filtró. El filtrado se separó y se lavó con salmuera (30 ml), se lavó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por ISCO (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc = 4:1) para producir 3,75 g de **NNN-1** (55 % de rendimiento) en forma de una goma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 1,8, 10,0 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,91 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,75-4,62 (m, 3H), 4,09 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H)

Etapas 2: Síntesis de benzoato de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((3aR,4R,6R,6aR)-6-metoxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (NNN-2)

A una mezcla de **NNN-1** (2,91 g, 8,745 mmol), PhCOOH (1,6 g, 13,1 mmol), PPh₃ (3440 mg, 13,1 mmol) en tolueno (60 ml) se le añadió DIAD (2,65 g, 13,1 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La solución de color amarillo se agitó a 20 °C durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo:EtOAc = 10:1) mostró que se consumió el material de partida y se detectó una mancha polar inferior. La mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con Na₂CO₃ sat. (30 ml X 2) y salmuera (60 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para producir producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por ISCO (gel de sílice, EtOAc:éter de petróleo = 0-10 %) para producir 3,1 g de **NNN-2** (81 % de rendimiento) en forma de una goma incolora. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (dd, J = 1,3, 8,5 Hz, 2H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,96-5,90 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,88-4,85 (m, 1H), 4,70 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,33 (s, 3H) EMAR m/z para C₂₂H₂₂FCIO₆ [M+23]⁺ 459,0567

Etapas 3: Síntesis de (5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de bis-terc-butilo (NNN-7)

A una solución de (4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)carbamato de bis-terc-butilo (350 mg, 1,00 mmol) en 5 ml de DMF se le añadió N-yodosuccinimida (271 mg, 1,21 mmol), se agitó a t.a. durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc y H₂O, se lavó con H₂O 3 veces, se concentró y se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 50 %/heptano para dar 288 mg (60 % de rendimiento) de **NNN-7** en forma de un sólido de color amarillo. CLEM [M+1] 475,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 17 H) 2,86 (s, 3H) 7,79 (d, J = 2,32 Hz, 1H) 12,54 (s a, 1H)

Etapas 4: Síntesis de benzoato de (1R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((2S,3S,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (NNN-3)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 3 del ejemplo 119. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,61 (s a, 1H) 3,98-4,11 (m, 1H) 4,19 (s a, 1H) 4,48-4,56 (m, 1H) 5,28-5,39 (m, 1H) 6,03-6,15 (m, 1H) 7,17-7,25 (m, 1H) 7,27-7,33 (m, 1H) 7,37-7,45 (m, 1H) 7,45-7,53 (m, 2H) 7,55-7,68 (m, 1H) 8,01-8,16 (m, 2H)

Etapas 5: Síntesis de benzoato de (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-((bis-terc-butoxicarbonil)amino)-5-yodo-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)(4-cloro-3-fluorofenil)metilo (NNN-4)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 4 del ejemplo 119. CLEM [M+1] 839,0.

Etapas 6: Síntesis de benzoato de (R)-((2S,3S,4R,5R)-5-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)(4-cloro-3-fluorofenil)metilo (NNN-5)

Se disolvió **NNN-4** (150 mg, 0,179 mmol) en 2,0 ml de THF, se añadió cloruro de isopropil magnesio (64,9 mg, 0,447 mmol, 0,344 ml, 1,3 M) a t.a., se agitó a t.a. durante 1 h. La reacción se inactivó con H₂O, se añadió NH₄Cl sat. y EtOAc, se extrajo con EtOAc 3 veces, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron.

La solución del material en bruto anterior en 1 ml de DCM y 1 ml de ácido trifluoroacético se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se añadió EtOAc, se lavó con agua, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron, se purificaron por CLAP preparativa de fase inversa para dar 44 mg (48 % en dos etapas) de **NNN-5** en forma de un aceite de color amarillo. CLEM [M+1] 513,0.

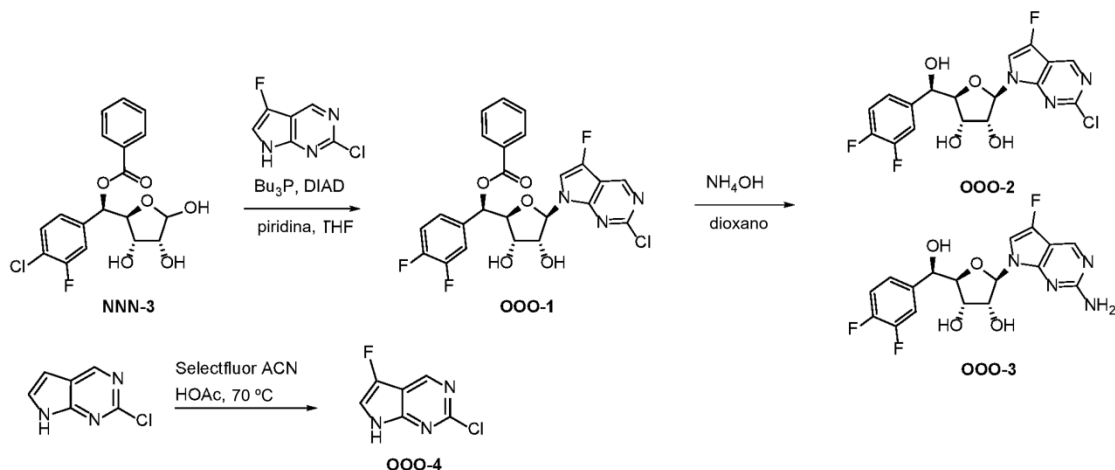
Etapas 6: Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (NNN-6)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 5 del ejemplo 119. CLEM [M+1] 408,9; RMN ¹H (700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,42 (s, 3H) 3,92 (d, J = 4,84 Hz, 1H) 4,07 (s a, 1H) 4,43-4,52 (m, 1H) 4,77 (s a, 1H) 5,00 (d, J = 3,74 Hz, 1H) 5,17 (d, J = 6,82 Hz, 1H) 5,97 (d, J = 7,48 Hz, 1H) 6,09 (s a, 2H) 6,12 (d, J = 4,40 Hz, 1H) 6,44 (s a, 1H) 7,20-7,29 (m, 1H) 7,38 (d, J = 10,34 Hz, 1H) 7,50 (t, J = 7,81 Hz, 1H)

Ejemplo 121 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-

difluorofenil(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (OOO-2)

Ejemplo 122 (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(3,4-difluorofenil(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (OOO-3)

Esquema OOO**5 Etapa 1: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (OOO-4)**

A una suspensión de 2-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,4 g, 15,63 mmol) en MeCN (80 ml) se le añadió selectfluor (8,3 g, 23,4 mmol). Se añadió ácido acético (8 ml) y la reacción se calentó a 70°C durante 17 h. Los volátiles se eliminaron y el residuo se disolvió en agua, se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc 3 veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 40 %/heptano para dar 460 mg (17 % de rendimiento) **OOO-4** en forma de un sólido de color blanco. CLEM [M+1] 172,0; RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 7,30 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 8,89 (s, 1H)

Etapa 2: Síntesis de benzoato de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (OOO-1)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 4 del **ejemplo 119**. CLEM [M+1] 536,0; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,25-4,34 (m, 1H) 4,37 (dd, J = 6,24, 3,55 Hz, 1H) 4,52 (c, J = 6,15 Hz, 1H) 5,53 (d, J = 5,50 Hz, 1H) 5,58 (d, J = 6,24 Hz, 1H) 6,13 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 6,19 (d, J = 6,36 Hz, 1H) 7,36 (d, J = 8,56 Hz, 1H) 7,49-7,56 (m, 2H) 7,59 (t, J = 7,70 Hz, 2H) 7,67 (d, J = 1,71 Hz, 1H) 7,70-7,76 (m, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,09 (s, 1H) 9,06 (s, 1H)

Etapa 3: Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-(2-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3,4-diol (OOO-2) y (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil) tetrahidrofuran-3,4-diol (OOO-3)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 5 del **ejemplo 119**.

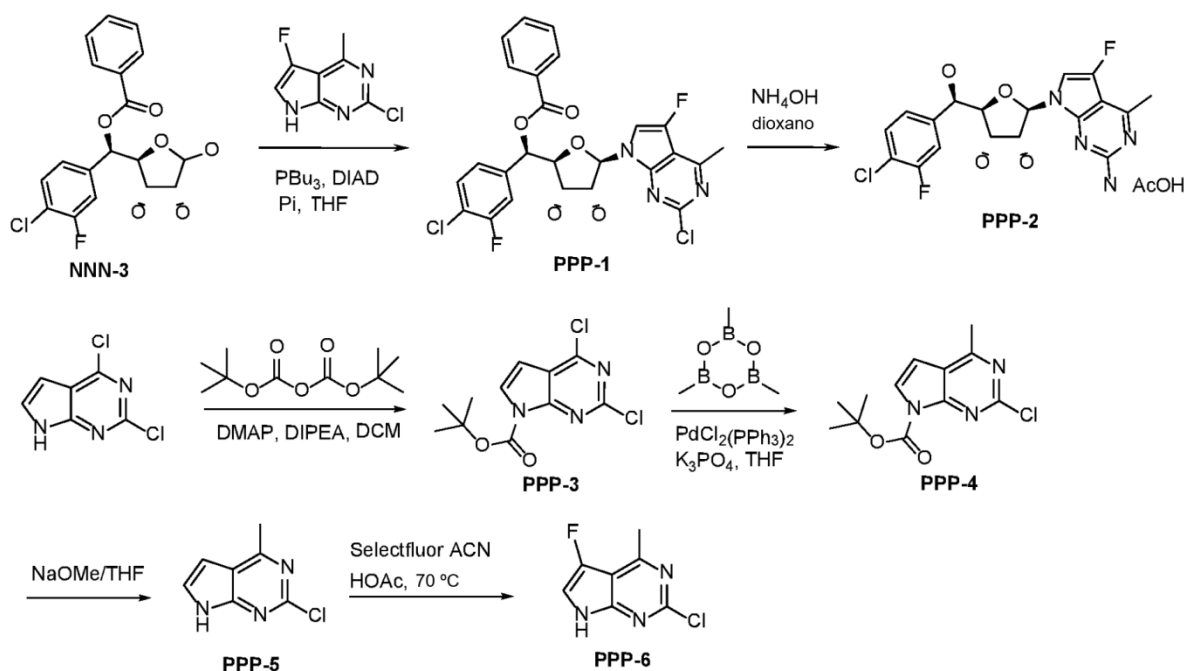
OOO-2 CLEM [M+1] 432,0. RMN ^1H (700 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,93 (s a, 1H) 4,05 (s a, 1H) 4,39 (s a, 1H) 4,72 (s a, 1H) 5,10-5,20 (m, 1H) 5,33 (d, J = 6,38 Hz, 1H) 5,94-6,03 (m, 1H) 6,04-6,13 (m, 1H) 7,19 (d, J = 7,70 Hz, 1H) 7,32 (d, J = 10,12 Hz, 1H) 7,44 (t, J = 7,15 Hz, 1H) 7,87 (s a, 1H) 9,02 (s a, 1H)

OOO-3 CLEM [M+1] 413,0; RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 4,14-4,23 (m, 2H) 4,60 (dd, J = 6,97, 5,26 Hz, 1H) 4,93 (d, J = 3,42 Hz, 1H) 5,96-6,03 (m, 1H) 7,02 (d, J = 2,08 Hz, 1H) 7,24 (dd, J = 8,19, 1,83 Hz, 1H) 7,35 (dd, J = 10,51, 1,59 Hz, 1H) 7,43 (t, J = 7,89 Hz, 1H) 8,51 (s a, 1H)

Ejemplo 123 Acetato de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (PPP-2)

30

Esquema PPP



Etapa 1: Síntesis de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de *tert*-butilo (PPP-3)

Posteriormente se añadieron 4-dimetilamino piridina (650 mg, 5,32 mmol), Boc anhídrido (8710 mg, 39,9 mmol) y diisopropil etilamina (4120 mg, 31,9 mmol) a una suspensión en agitación de 2,4-dicloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5000 mg, 26,59 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h a t.a. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna con diclorometano para dar 5,4 g (70,5 % de rendimiento) de **PPP-3** en forma de un sólido de color amarillo. CLEM [M+1-2Cl-Boc] 120,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,70 (s, 9 H) 6,66 (d, J = 4,03 Hz, 1H) 7,71 (d, J = 4,16 Hz, 1H)

Etapa 2: Síntesis de 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-carboxilato de *tert*-butilo (PPP-4)

PPP-3 (4600 mg, 15,96 mmol), trimetilboroxina (5010 mg, 39,9 mmol), fosfato potásico tribásico (6780 mg, 31,9 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (1120 mg, 1,60 mmol) se añadió tetrahidrofurano (50 ml), la mezcla se desgasificó, se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a t.a., el disolvente se evaporó, al residuo se le añadió diclorometano y H₂O, las capas se separaron, la capa acuosa con diclorometano 3 veces, las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna con EtOAc al 10 %/DCM para proporcionar 2,5 g (58,5 % de rendimiento) de **PPP-4** en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM [M+1-Cl-Boc] 134,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,69 (s, 9 H) 2,72 (s, 3H) 6,58 (d, J = 4,03 Hz, 1H) 7,62 (d, J = 4,03 Hz, 1H)

Etapa 3: Síntesis de 2-cloro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (PPP-5)

A una solución enfriada (baño de hielo) de **PPP-4** (1940 mg, 7,246 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml, c=0,12 M) se le añadió metóxido sódico al 25 % en peso en metanol (2350 mg, 10,9 mmol, 2,49 ml) gota a gota. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 10 min antes de añadir agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El sólido se trituró con DCM, se filtró y se aclaró con DCM para dar 1,13 g (93 % de rendimiento) de **PPP-5** en forma de un sólido de color amarillo. CLEM [M+1-Cl] 134,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,77 (s, 3H) 6,61 (dd, J = 3,67, 1,96 Hz, 1H) 7,32 (dd, J = 3,55, 2,32 Hz, 1H) 10,36 (s a, 1H)

Etapa 4: Síntesis de 2-cloro-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (PPP-6)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 1 del **ejemplo 121** y el **ejemplo 122**. CLEM [M+1] 186,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 (s, 3H) 7,53 (t, J = 2,32 Hz, 1H) 12,14 (s a, 1H)

Etapa 5: Síntesis de benzoato de (R)-(4-cloro-3-fluorofenil)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (PPP-1)

Siguió procedimientos similares a los de la etapa 4 del **ejemplo 119**. CLEM [M+1] 550,0; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,68 (s, 3H) 4,23-4,31 (m, 1H) 4,35 (dd, J = 6,17, 3,48 Hz, 1H) 4,50 (c, J = 5,79 Hz, 1H) 5,51 (d, J = 5,38 Hz, 1H) 5,56 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 6,09 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 6,17 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 7,34 (dd, J = 8,25, 1,65 Hz, 1H) 7,47-7,54 (m, 2H) 7,54-7,61 (m, 3H) 7,68-7,76 (m, 1H) 8,03-8,10 (m, 2H)

Etapa 6: Síntesis de acetato de (2R,3R,4S,5R)-2-(2-amino-5-fluoro-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-((R)-(4-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3,4-diol (PPP-2)

5 Siguió procedimientos similares a los de la etapa 5 del **ejemplo 119**. CLEM [M+1] 427,0; RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,99 (s, 3H) 2,56 (s, 3H) 4,15-4,21 (m, 2H) 4,62 (dd, J = 6,97, 5,01 Hz, 1H) 4,93 (d, J = 3,18 Hz, 1H) 5,94 (d, J = 6,97 Hz, 1H) 6,94 (d, J = 2,08 Hz, 1H) 7,23 (dd, J = 8,25, 1,77 Hz, 1H) 7,34 (dd, J = 10,51, 1,59 Hz, 1H) 7,41 (t, J = 7,89 Hz, 1H)

Ejemplos biológicos**Procedimientos de ensayos bioquímicos**

10 Los compuestos se solubilizaron en DMSO y se diluyeron en serie, utilizando diluciones con factor 3, en DMSO al 100 % a una concentración 50 veces mayor que la concentración de ensayo deseada. Después de la dilución, se añadió 1 ul a una placa de microtitulación de 96 pocillos vacía. El complejo de proteínas PRMT5/MEP50 se combinó con el péptido H4(1-21) (SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKV) en tampón de ensayo PRMT5 (Tris 50 mM pH 8,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1 mM) y se añadieron 44 ul a la placa de microtitulación que contenía el compuesto. La S-adenosil-L-metionina (SAM) se preparó combinando SAM marcada con ³H con SAM no marcada en

15 tampón de ensayo PRMT5, de modo que la concentración final de SAM fue de 10 uM y la actividad específica fue de 0,2 uCi/ul. La reacción se inició mediante la adición de 5 ul de disolución madre de SAM a la placa de microtitulación. Las condiciones de reacción finales fueron complejas PRMT5/MEP50 10 nM, péptido 200 nM y SAM 1 uM. Después de una incubación de 25 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con la adición de 100 µl de TCA al 20 %.

20 El producto de péptido 3H se capturó utilizando una placa de filtro de 96 pocillos (MSIPN4B, Millipore) y se lavó 5 veces con tampón PBS. Se añadió líquido de centelleo (100 ul) a la placa de filtro seca y se contó en un contador de centelleo líquido. Los valores de CI₅₀ se determinaron ajustando los datos a la ecuación de respuesta a la dosis de 4 parámetros convencional utilizando un programa informático patentado de Pfizer.

Los resultados para el ensayo bioquímico de los ejemplos se resumen en la Tabla 1, mostrados como valores de CI₅₀ en µM.

25

Tabla 1

Inhibición de la enzima PRMT5							
Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)
1	0,082	33	2,638	65	0,488	97	0,030
2	3,906	34	0,006	66	1,988	98	0,018
3	0,333	35	1,738	67	1,560	99	0,021
4	44,06	36	0,006	68	5,497	100	0,090
5	0,159	37	2,641	69	1,054	101	0,030
6	21,10	38	0,005	70	0,050	102	0,304
7	1,834	39	1,552	71	0,052	103	0,002
8	17,90	40	0,114	72	2,031	104	0,147
9	0,003	41	3,849	73	23,32	105	0,002
10	0,007	42	0,663	74	3,144	106	0,079
11	0,003	43	73,99	75	21,74	107	0,007
12	0,012	44	0,052	76	1,809	108	0,050
13	0,004	45	1,743	77	24,36	109	4,836
14	0,017	46	0,367	78	51,14	110	0,024
15	0,039	47	15,37	79	5,231	111	0,012
16	0,023	48	0,517	80	0,032	112	0,001
17	2,267	49	37,47	81	91,72	113	0,087
18	0,004	50	0,050	82	0,150	114	
19	0,065	51	14,73	83	0,013	115	0,002
20	0,054	52	1,261	84	0,003	116	0,005
21	0,033	53	9,229	85	0,001	117	0,005
22	0,108	54	0,024	86	0,002	118	0,035
23	0,793	55	4,757	87	0,001	119	0,007

(continuación)

Inhibición de la enzima PRMT5							
Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)	Ejemplo	CI50 de PRMT5 (uM)
24	30,79	56	0,011	88	0,001	120	
25	0,010	57	6,311	89	1,734	121	
26	0,018	58	1,983	90	3,241	122	
27	5,166	59	0,491	91	0,355	123	
28	11,22	60	0,002	92	0,014		
29	200	61	0,003	93	0,299		
30	0,752	62	0,052	94	0,009		
31	61,70	63	0,038	95	0,150		
32	0,005	64	0,005	96	0,051		

Ensayo de proliferación de A549

Se mantuvieron células de adenocarcinoma de pulmón A549 (Colección Americana de Cultivos Tipo) en medio de crecimiento DMEM (Life Technologies) complementado con suero bovino fetal inactivado con calor al 10 % v/v (Sigma) y se cultivaron a 37 °C, CO₂ al 5 %. Las células A549 en crecimiento exponencial se sembraron en placas tratadas para cultivo de tejidos negros de 96 pocillos (Corning) a una densidad de 2500 células/ml en un volumen de medio de cultivo de 100 µl y se dejaron adherir durante una noche a 37 °C, CO₂ al 5 %. Al día siguiente, se prepararon las placas con compuestos haciendo diluciones con factor 3,3 de nueve puntos en DMSO con una concentración máxima de 10 mM. Los compuestos se diluyeron adicionalmente en medio de cultivo y se añadieron 11 µl a las células (la concentración final máxima del ensayo fue de 10 µM y el DMSO estaba al 0,2 %). Las células se incubaron con compuesto a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 7 días con reemplazo de medios y compuestos el día 4. La viabilidad celular se sometió a ensayo el día 7 añadiendo 100 µl de reactivo Cell Titer Glo (Promega) a la placa, para medir la cantidad de ATP presente en las células. La luminiscencia se leyó utilizando el lector Envision 2104 Multilabel Reader (Perkin Elmer). La concentración inhibidora del 50 % (CI₅₀) se determinó utilizando un modelo de ajuste de 4 parámetros normalizado con respecto al control de DMSO en la respuesta a la dosis.

Los resultados para el ensayo de proliferación de A549 de los ejemplos se resumen en la Tabla 2, mostrados como valores de CI50 en µM.

Tabla 2

CI50 para la proliferación de células A549							
Ejemplo	CI50 de células A549 (uM)	Ejemplo	CI50 de células A549 (uM)	Ejemplo	CI50 de células A549 (uM)	Ejemplo	CI50 de células A549 (uM)
9	0,016	36	0,044	63	3,400	98	0,250
10	0,043	37	3,000	64	0,018	99	0,364
11	0,015	38	0,042	83	0,323	110	1,730
12	0,100	39	10,50	84	0,048	111	0,148
13	0,112	40	2,700	85	0,006	112	0,350
26	0,211	44	3,400	86	0,009	115	0,046
27	8,700	50	3,200	87	0,005	116	1,640
32	0,025	60	0,010	88	0,003	117	0,092
33	4,400	61	0,014	92	0,257	119	0,322
34	0,026	62	2,300	94	1,785		

Biología molecular

El gen que codifica el marco de lectura abierto (ORF, forma siglada de *open reading frame*) de PRMT5 de longitud completa se fusionó directamente en Ala2 de la secuencia MDYKDDDDKGRAT que codifica la etiqueta Flag (SEQ ID: 1) y se optimizaron los codones de MEP50 de longitud completa sin etiquetar (SEQ ID: 2) para la expresión en mamíferos, y se sintetizaron en GenScript, Piscataway, NJ. Los genes sintetizados se clonaron en el vector de expresión en células de insecto pFASTBac Dual (Life Technologies) utilizando procedimientos de clonación basados en enzimas de restricción convencionales. En la construcción final el ORF de PRMT5 estaba bajo control del promotor de polihedrina (polH) mientras que el ORF de MEP50 estaba bajo control del promotor p10. Adicionalmente, MEP50 (SEQ ID: 2) se subclonó en el vector pFASTBac1 utilizando procedimientos de clonación basados en enzimas de

restricción convencionales.

Expresión de proteínas

5 Los virus se generaron utilizando protocolos convencionales de generación de virus Bac-a-Bac (Life Technologies) y se amplificaron a reservas de alto título de pase dos (P2). La sobreexpresión de proteínas se realizó en células Sf21 en crecimiento exponencial infectadas a 2×10^6 con la reserva de virus de P2 a una MOI=1 del virus de la construcción doble PRMT5-Mep50 y el virus de la construcción Mep50, en una relación de 1:1. Para complementar con Mep50 adicional para la formación de heterodímero FlagPRMT5-Mep50 se utilizó el protocolo de coexpresión. Las células se cosecharon a las 72 h posinfección mediante centrifugación y el sedimento congelado se almacenó a -80°C .

Purificación de proteínas

10 El complejo FlagPRMT5-Mep50 se purificó a partir del lisado celular utilizando cromatografía de afinidad para Flag. Las células se lisaron en Tris 50 mM 7,5, NaCl 200 mM, glicerol al 10 %, TCEP 0,25 mM complementado con cóctel inhibidor de proteasas sin EDTA (Roche). Se añadieron 1,5 ml de tampón de lisis por 1 g de sedimento congelado. Se obtuvo el lisado clarificado mediante centrifugación del lisado celular a 10.000 g durante 1 h a 4°C . Se añadieron 5 ml de agarosa M2 anti-FLAG (Sigma) durante 3 h para aislar al lisado clarificado, para aislar FlagPRMT5-Mep50. Después de la unión del lote durante 3 h a 4°C , se lavó la resina de Flag unida a FlagPRMT5-Mep50 con 20 volúmenes de columna (VC) de Tris 50 mM 7,5, NaCl 200 mM, glicerol al 10 %, TCEP 0,25 mM seguido de elución del complejo FlagPRMT5-Mep50 utilizando 3 VC de Tris 50 mM 7,5, NaCl 200 mM, glicerol al 10 %, TCEP 0,25 mM complementado con 200 $\mu\text{g/ml}$ de péptido FLAG (DYKDDDDK). FlagPRMT5-Mep50 se purificó adicionalmente utilizando una columna S300 26/600 (GE Healthcare) preequilibrada con 2 VC de Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, glicerol al 5 %, tampón TCEP 0,5 mM. Las fracciones pico que contenían el complejo FlagPRMT5-Mep50 se concentraron a 1,6 mg/ml, se congelado instantáneamente en pequeñas partes alícuotas utilizando nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C .

Secuencias

SEQ ID: 1

MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGFDFLCMPVFHP
 RFKREFIQEPAKNRPGPQTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLSWPWRPDSKVEKIRRNSEAAML
 QELNFGAYLGLPAFLPLNQEDNTNLARVLTNHIHTGHHSSMFWMRVPLVAPEDLRDDII
 ENAPTTHTEEYSGEEKTWMMWHNFRTLCDYSKRIAVALEIGADLPSNHVIDRWLGEPIKA
 AILPTSIFLTKKGFVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITGTNHHSEKEFCSYLQYLEYLS
 QNRPPPNAYELFAKGYEDYLQSPLQPLMDNLESQTYEVFEKDPIKYSQYQQAIYKCLLDR
 VPEEEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVNASLRAAKQADRRIKLYAVEKNPNNAVVTLENWQFEE
 WGSQVTWSSDMREWWAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECLDGAQHFLKDDGVSIPGEY
 TSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPYVRLHNFHQLSAPQPCFTFSHPNRDP
 MIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAGYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPILFPIKQ
 PITVREGQTICVRFWRCSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*

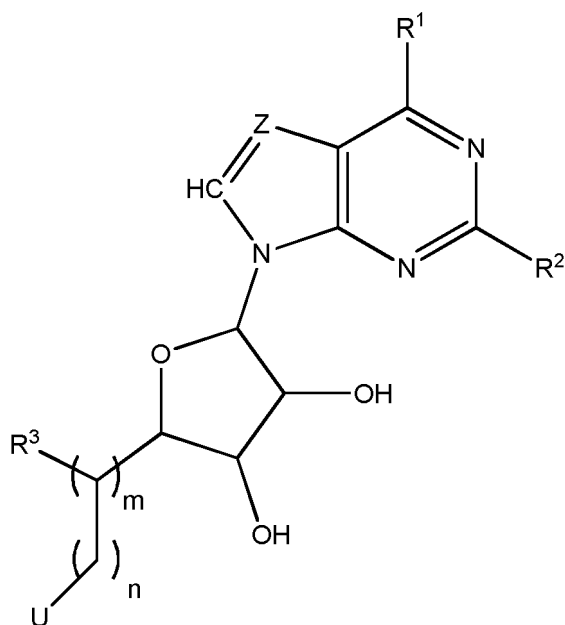
SEQ ID: 2

MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEAARYRSDGALLLGASSLSGRCWAGSLWL
 FKDPCAAPNEGFCASAGVQTEAGVADLTWVGGERGILVASDSGAVELWELDENETLIVSKFC
 KYEHDDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICIKVWDLAQVVLSSYRAHAAQVTCVAASPHKD
 SVFLSCSEDNRILLWDTRCPKSPASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVFVFGDENGTVSLV

 DTKSTSCVLSSAVHSQCVTGLVFSPPHSPFLASLSEDCSLAVLDSSLSLSEFRSQHRDFV
 RDATWSPLNHSLLTTVGWDHQVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II):



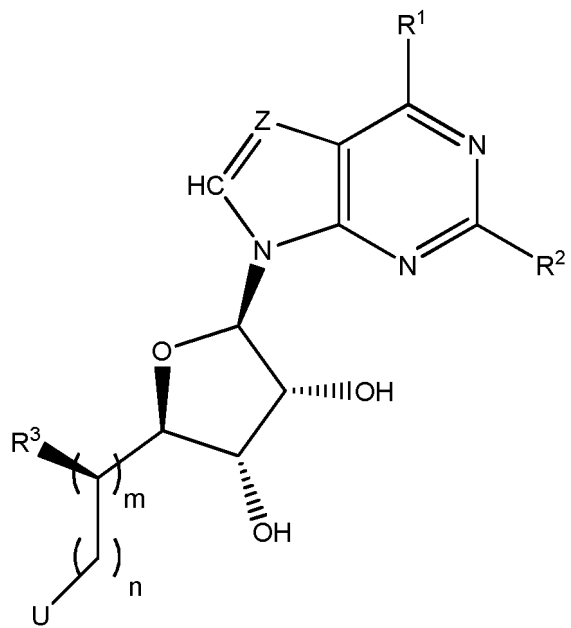
(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

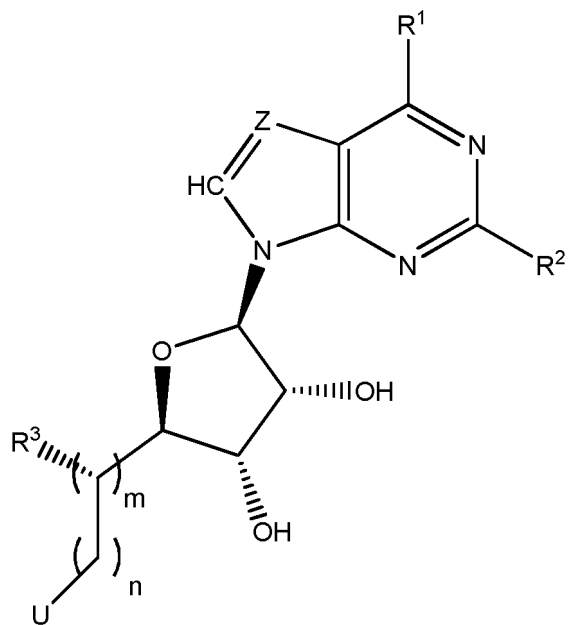
- 5 R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_8), $N(R^4)_2$ o cicloalquilo (C_3-C_{10}), en el que cada R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_8);
 R^2 es hidrógeno, metilo o NH_2 ;
 R^3 es hidroxí o NH_2 ;
 U es arilo (C_5-C_{12}) o heteroarilo de 5-12 miembros,
 10 en la que U está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)- $N(R^1)_2$, Oalquil (C_2-C_8)- $N(R^6)_2$, haloalquilo (C_1-C_8), halógeno, cicloalquilo (C_3-C_{10}), OR^6 , $N(R^6)_2$ y SO_2R^6 ,
 en las que cada R^6 es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)- $N(R^7)_2$ en la que cada R^7 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_8) o cicloalquilo (C_3-C_{10}), o dos R^6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;
 15 Z es CR^{12} , en la que cada R^{12} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_8) o halógeno;
 m es 0-1 y
 n es 0-1;

- 20 con la condición de que el compuesto de fórmula (II) no sea (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(4-clorofenil)-hidroximetil]tetrahidrofuran-3,4-diol;
 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(3,4-difluorofenil)-hidroximetil]tetrahidrofuran-3,4-diol o
 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-aminopirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-[(R)-(4-fluorofenil)-hidroximetil]tetrahidrofuran-3,4-diol.

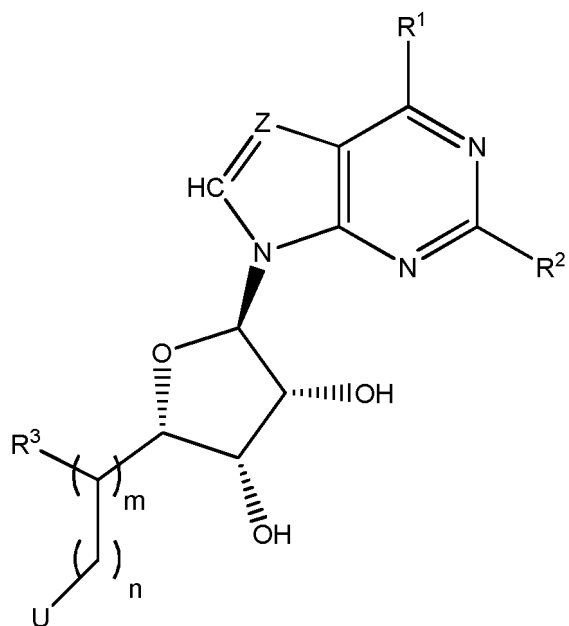
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula (II) es:



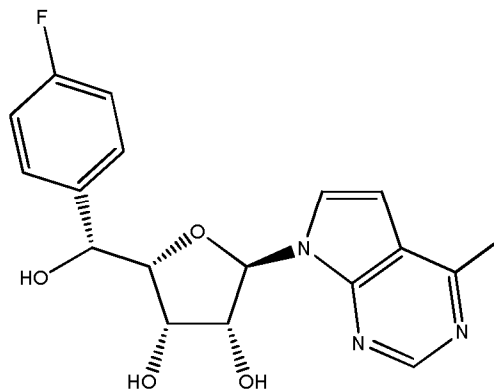
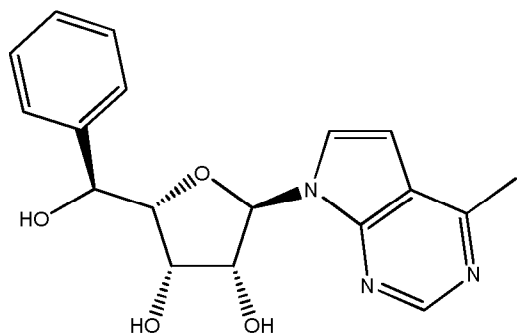
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula (II) es:

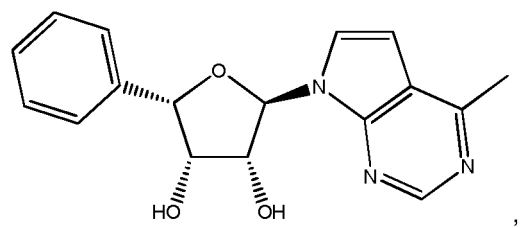
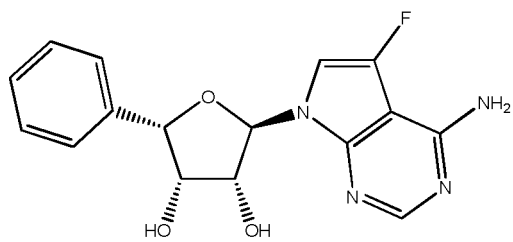
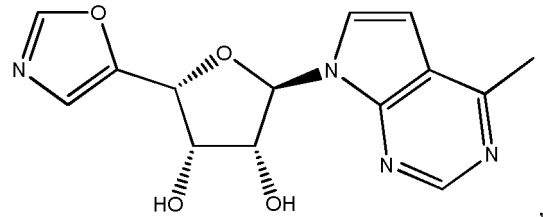
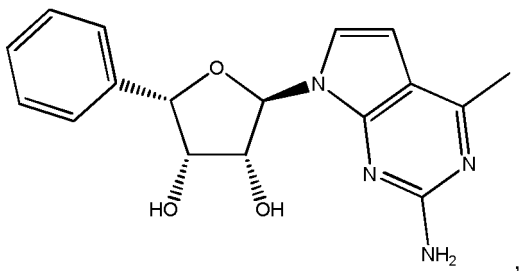
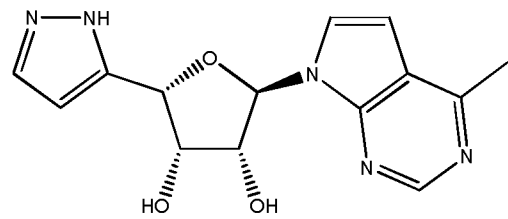
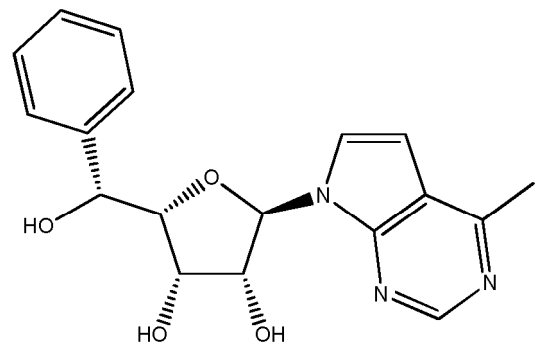
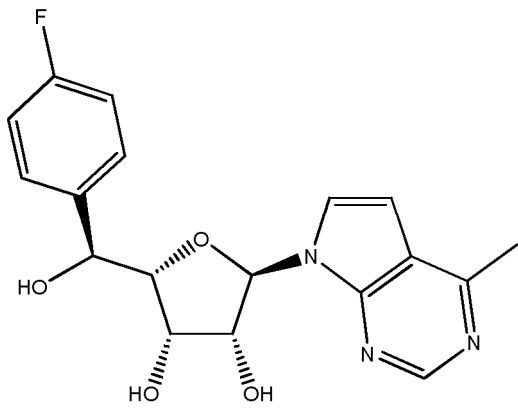


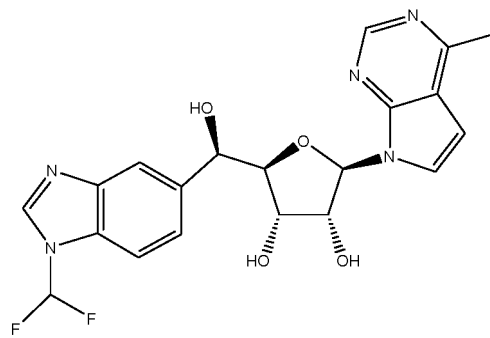
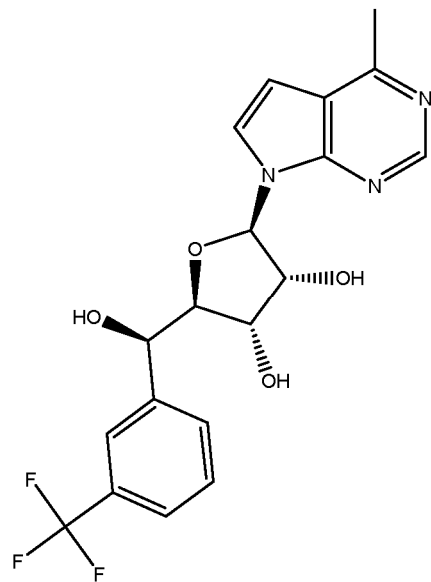
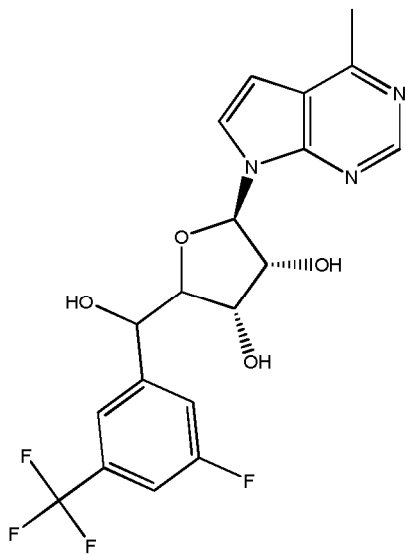
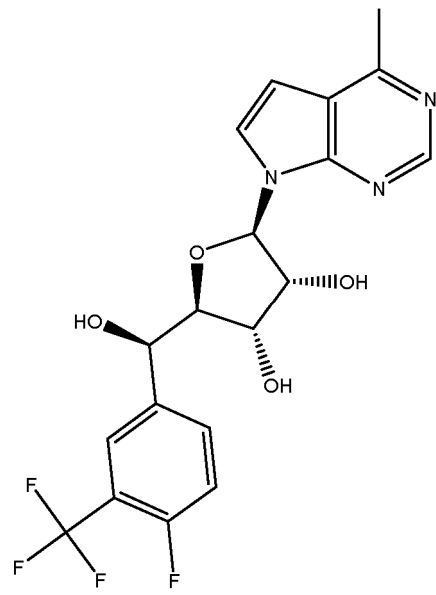
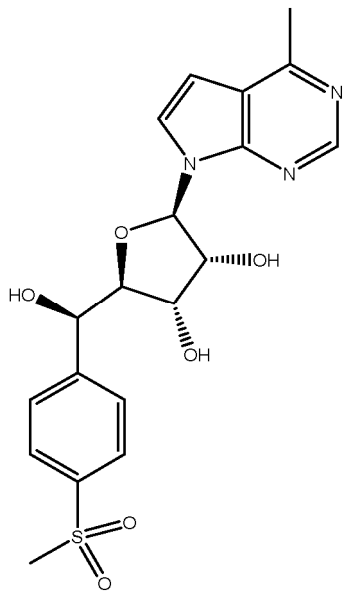
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula (II) es:

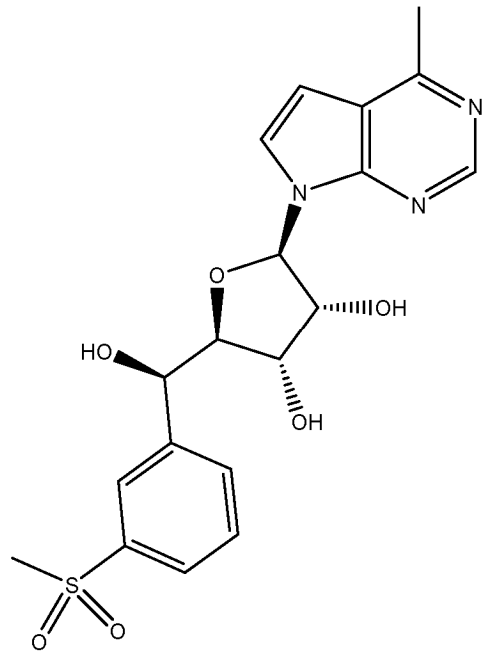
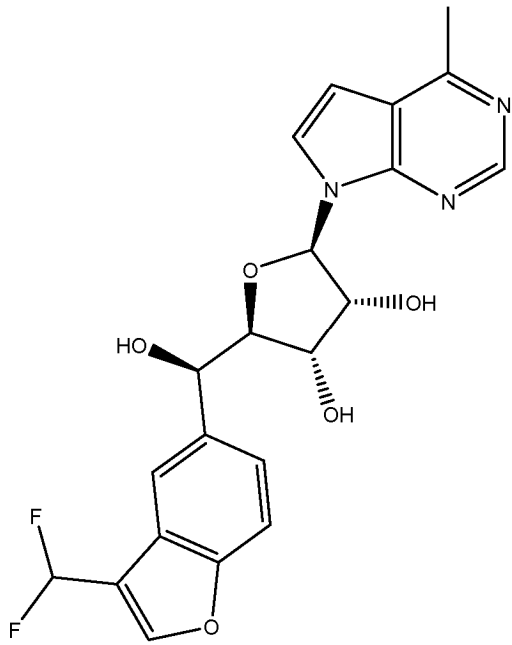
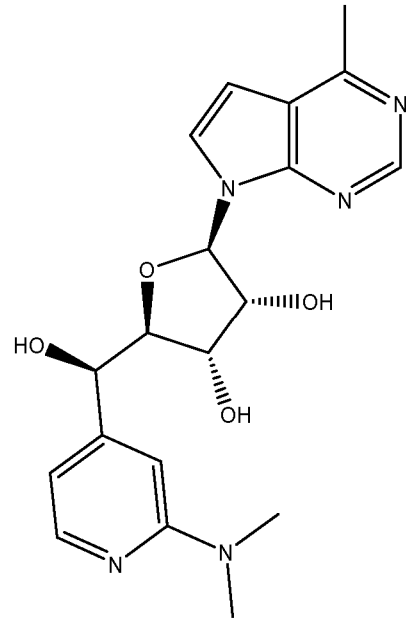
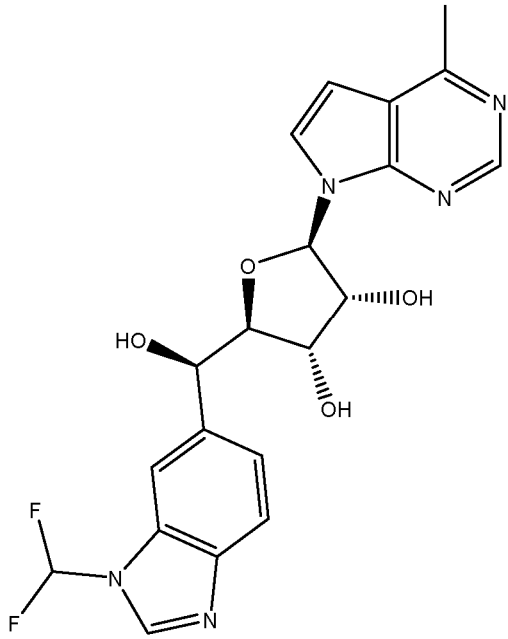


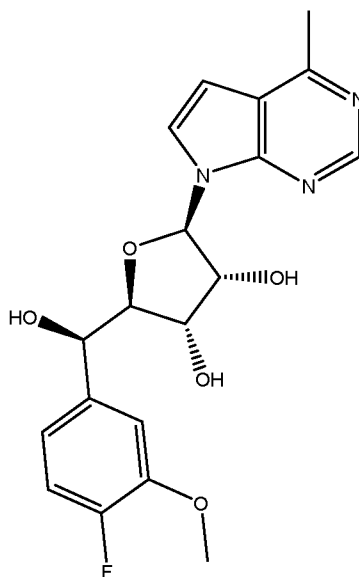
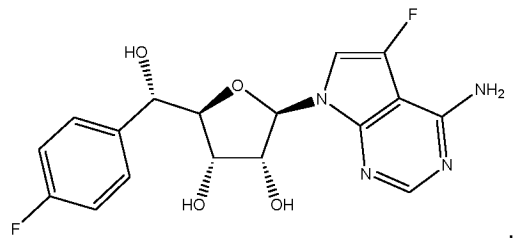
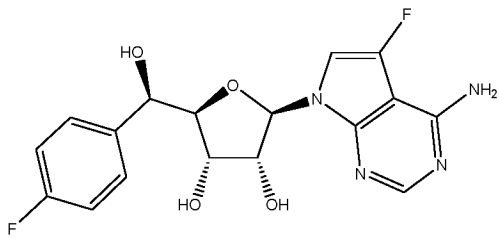
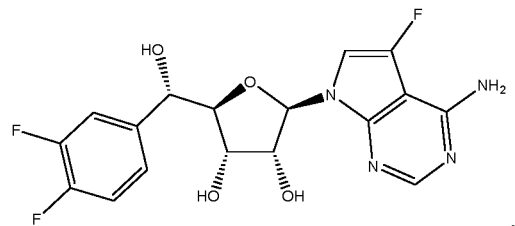
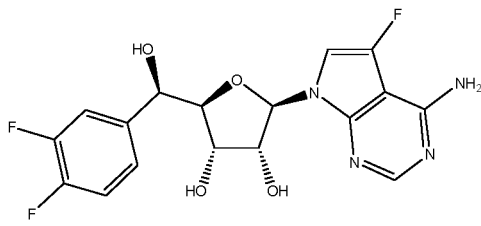
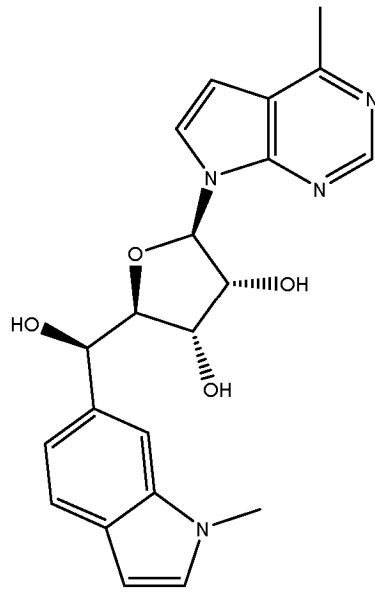
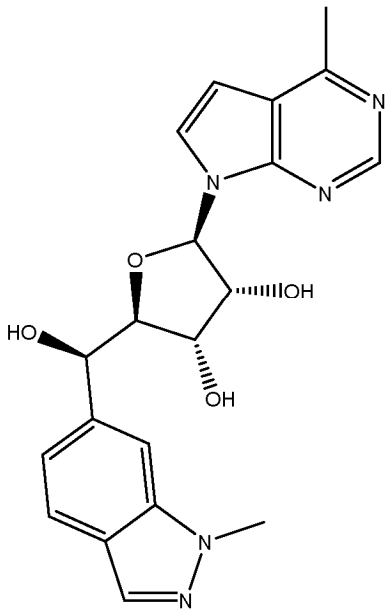
5. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es NH₂, Z es CF, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.
6. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es NH₂, Z es CH, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.
7. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es CH₃, Z es CH, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.
8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es CH₃, Z es CF, R² es hidrógeno, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.
- 10 9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es CH₃, Z es CH, R² es NH₂, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.
10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R¹ es CH₃, Z es CH, R² es CH₃, R³ es hidroxilo, m es 1 y n es 0.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre:

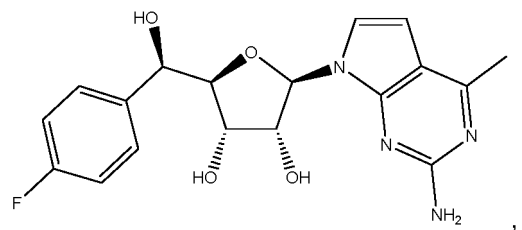
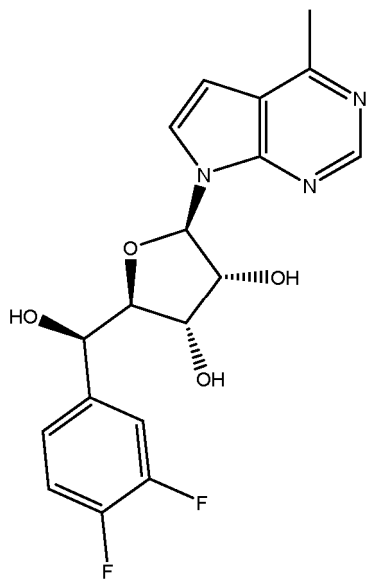
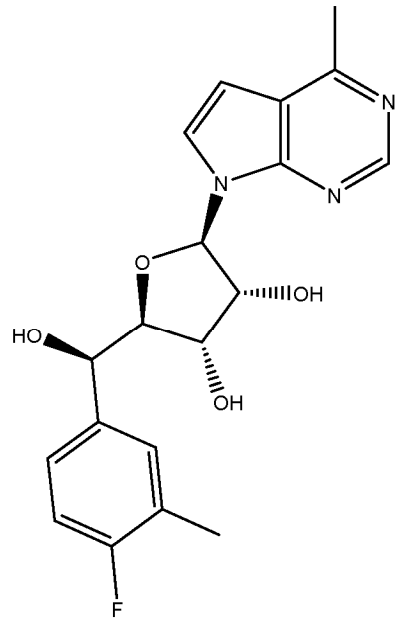
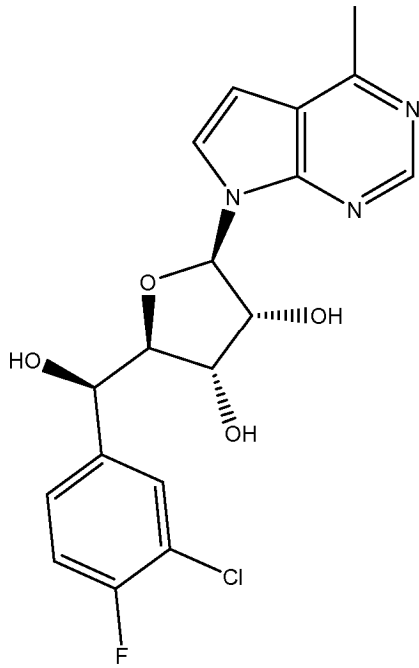


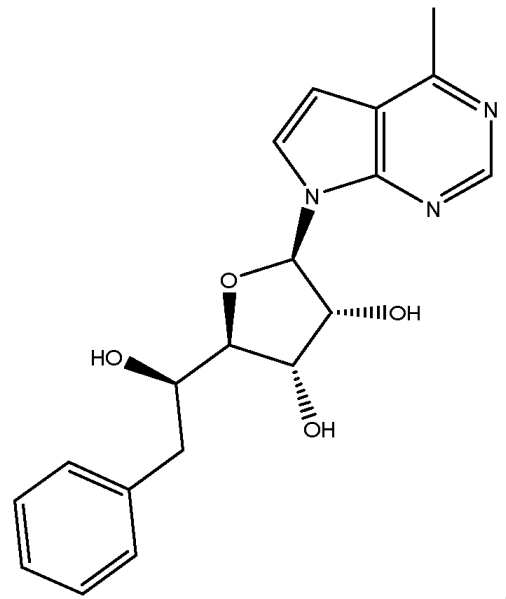
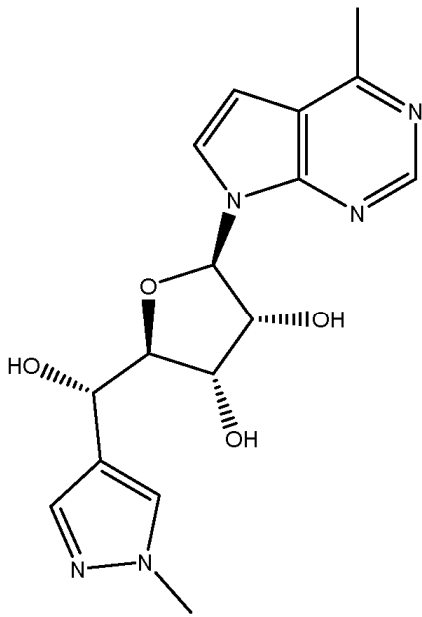
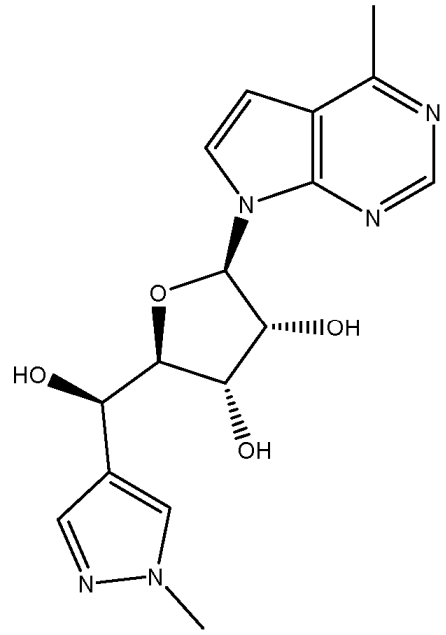
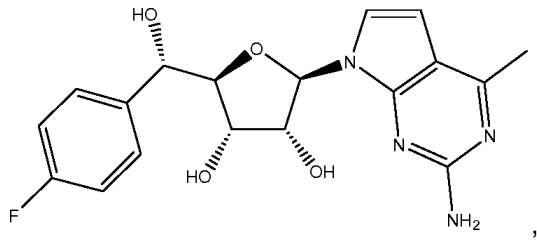


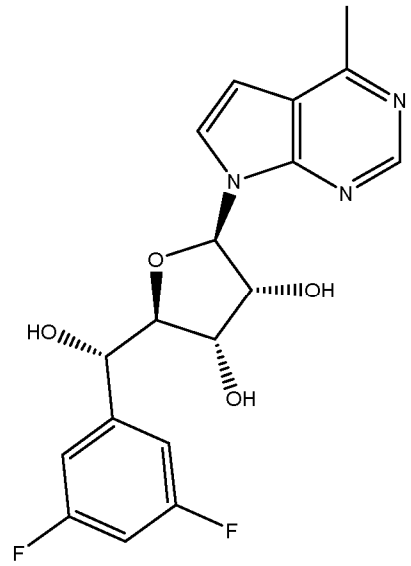
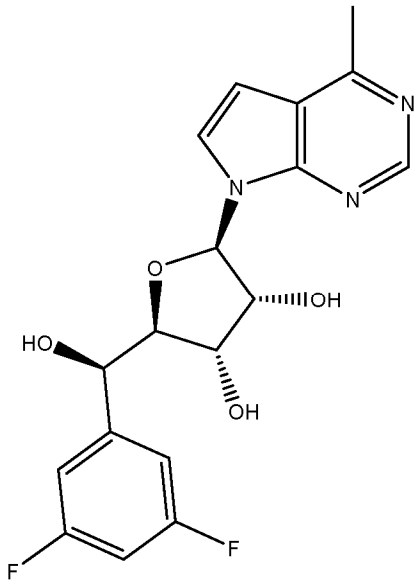
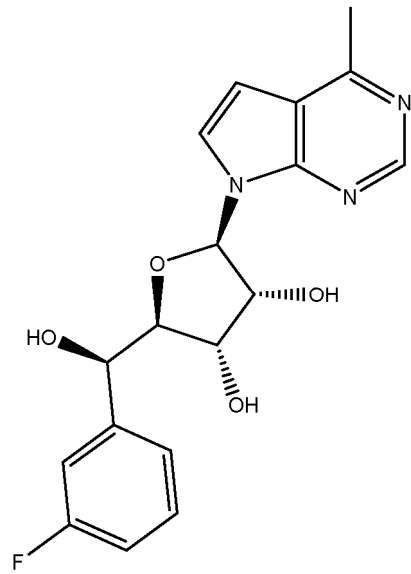
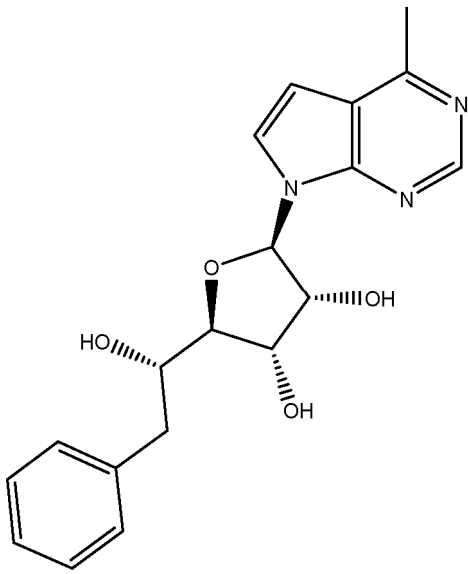


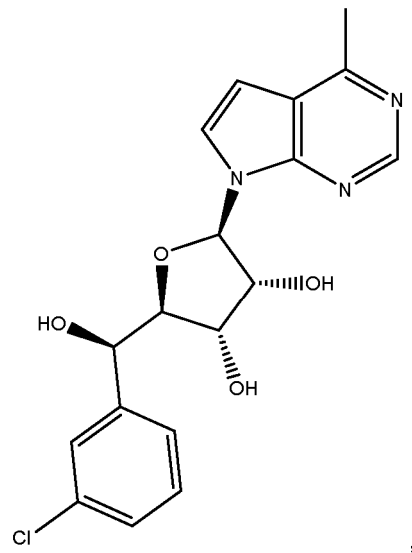
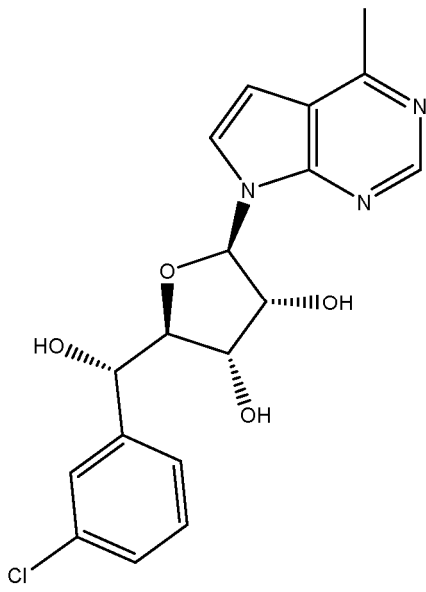
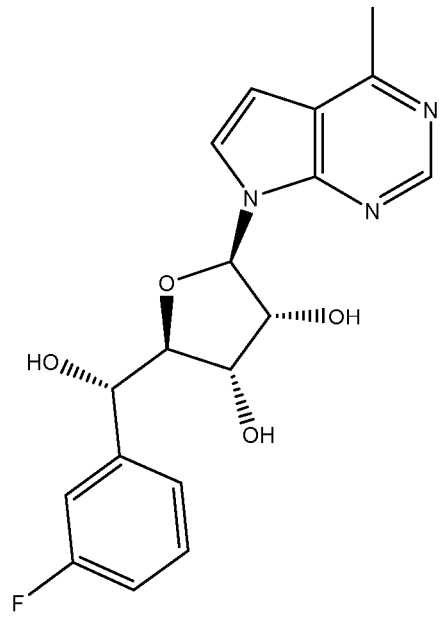
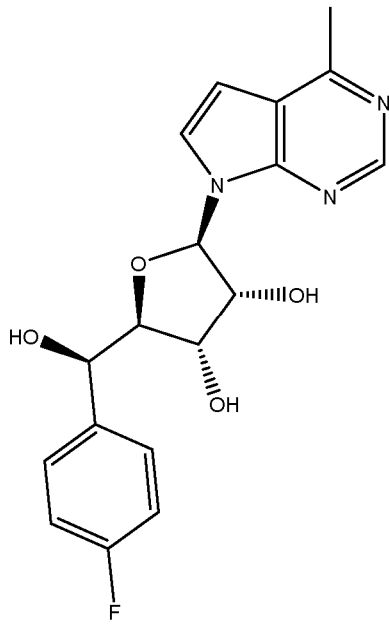


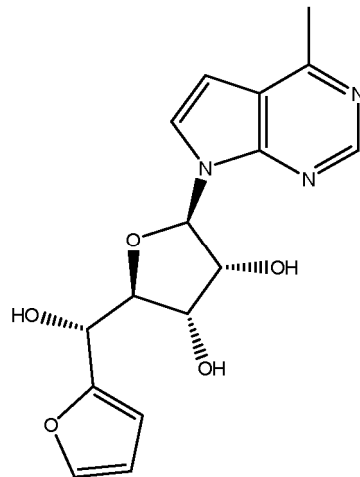
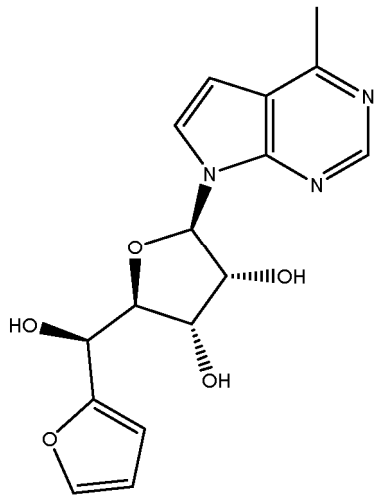
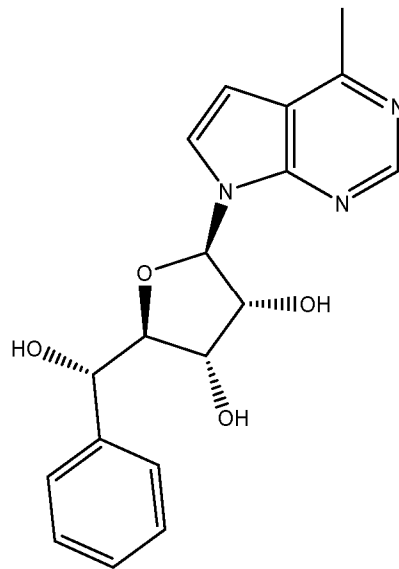
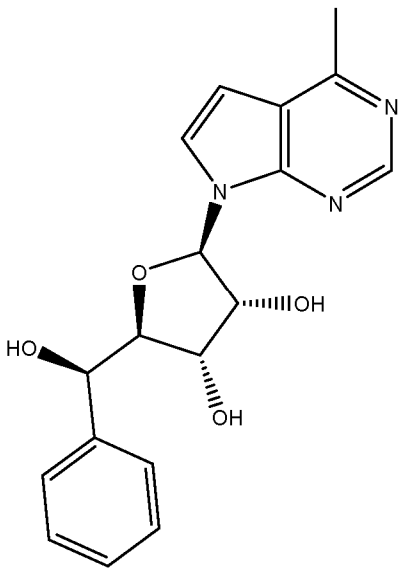
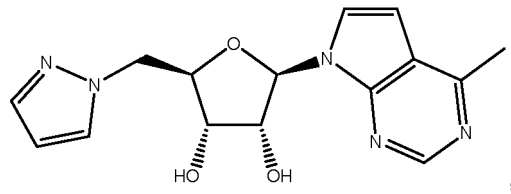
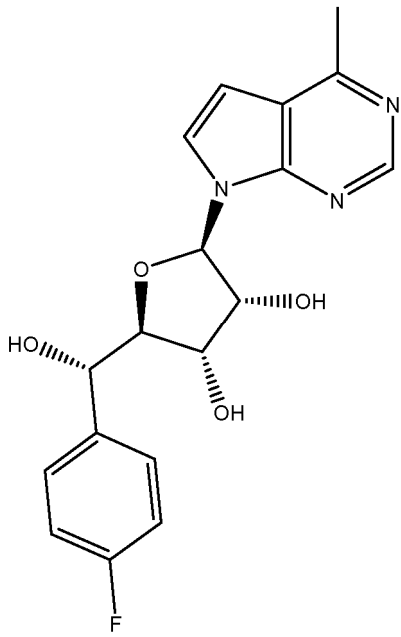


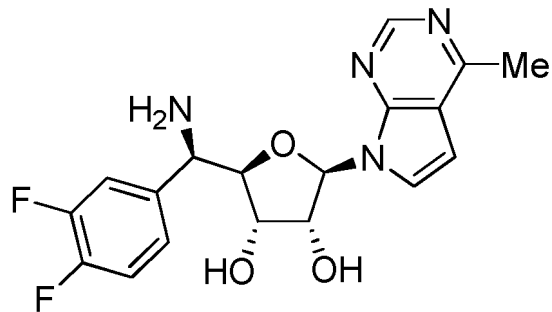
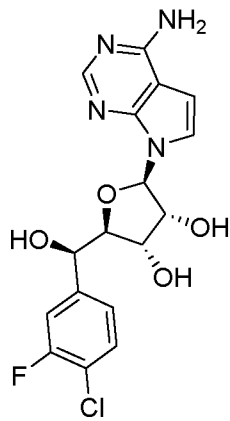
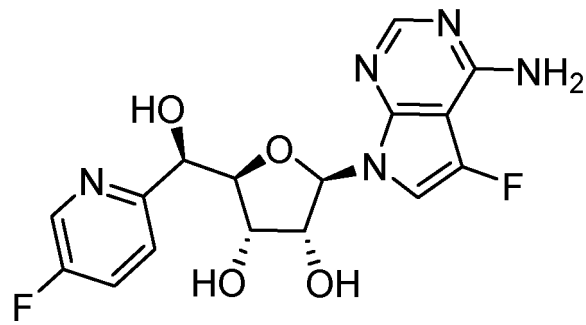
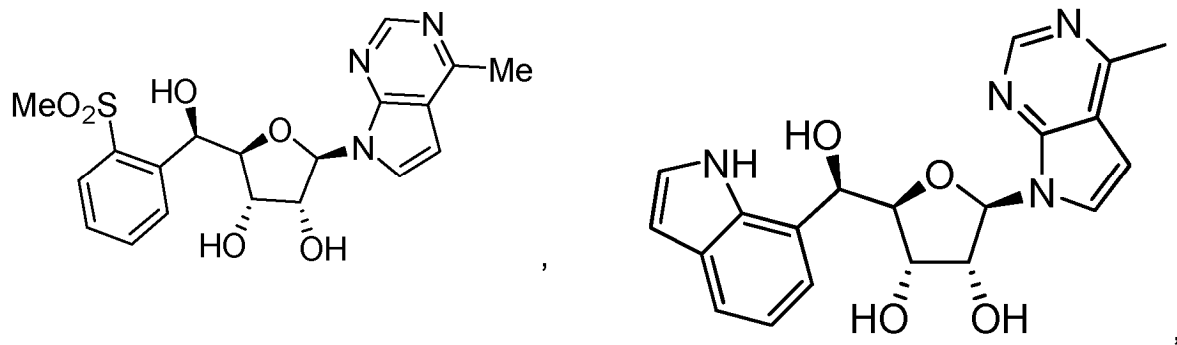


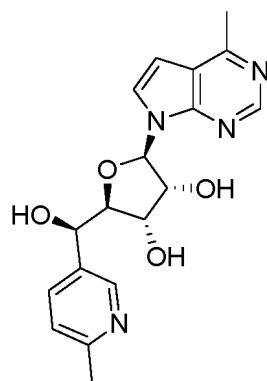
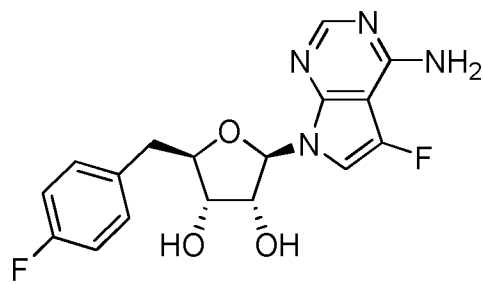
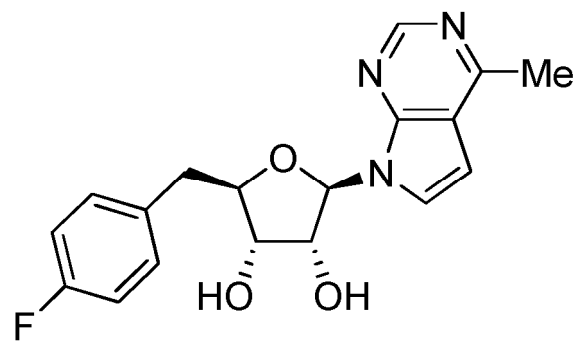
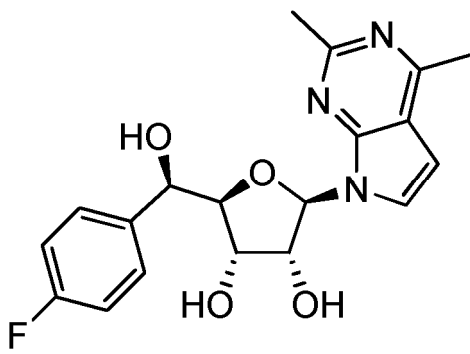
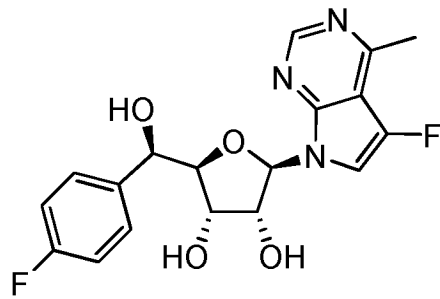
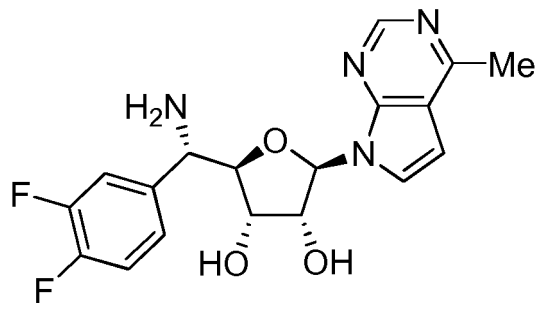


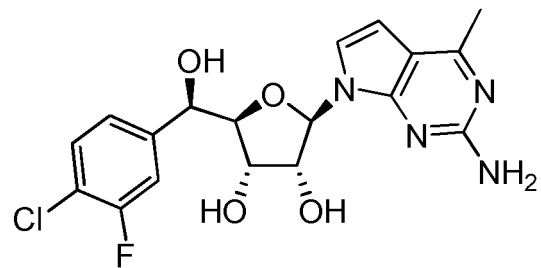
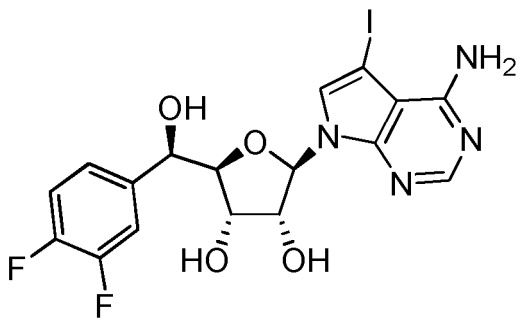
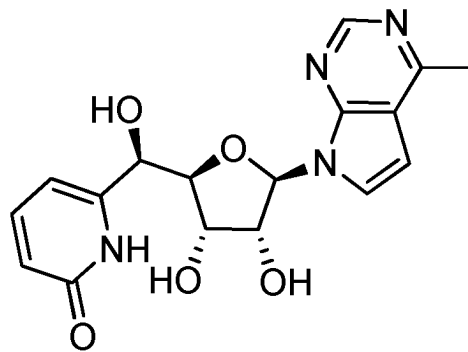
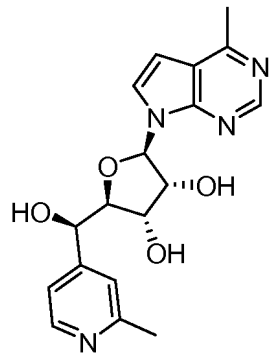




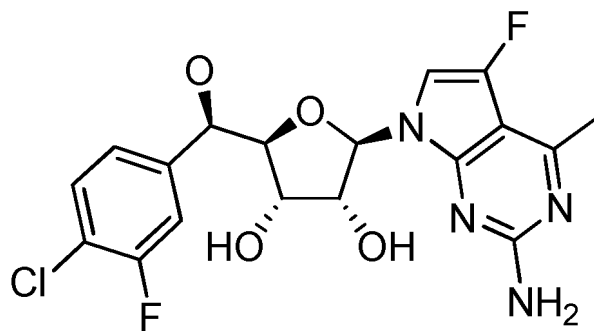






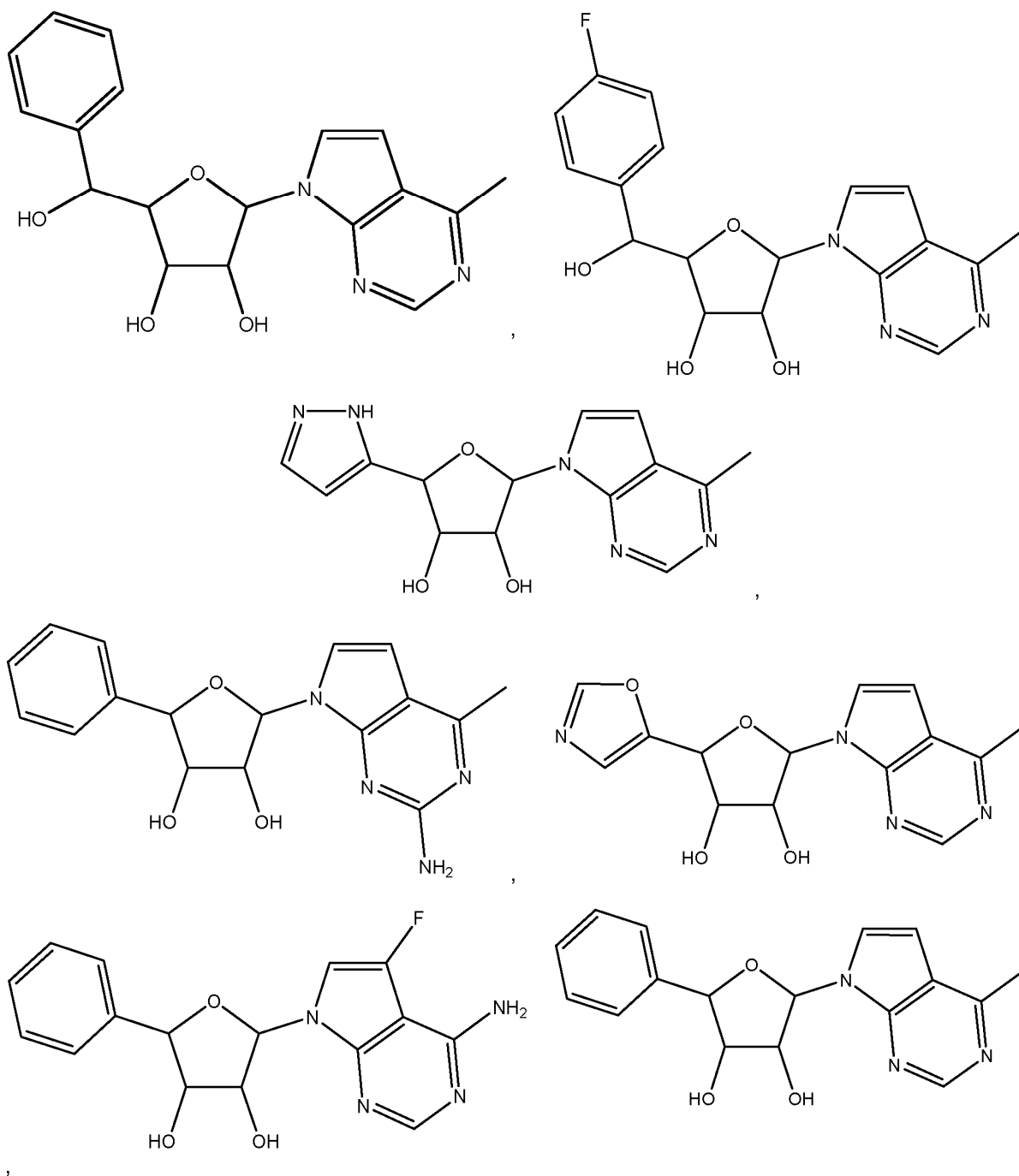


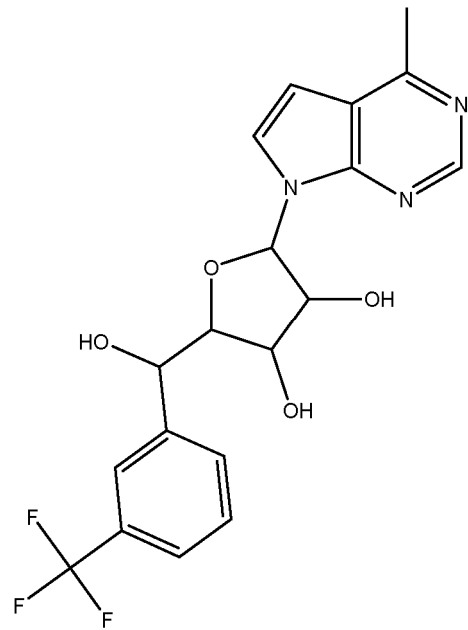
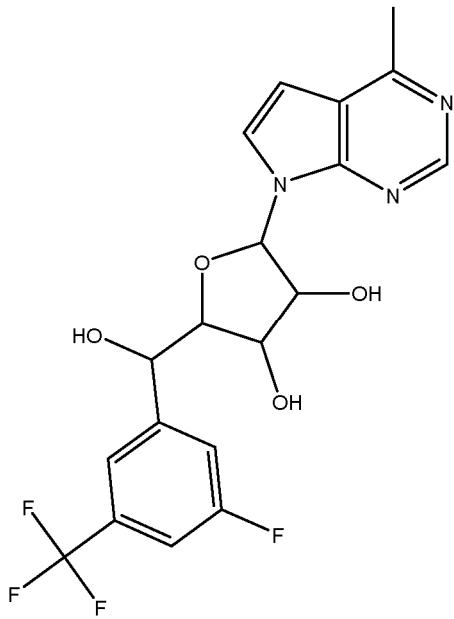
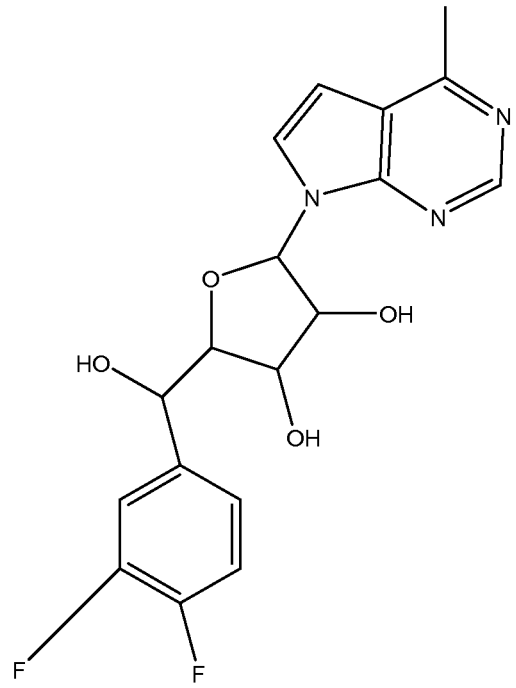
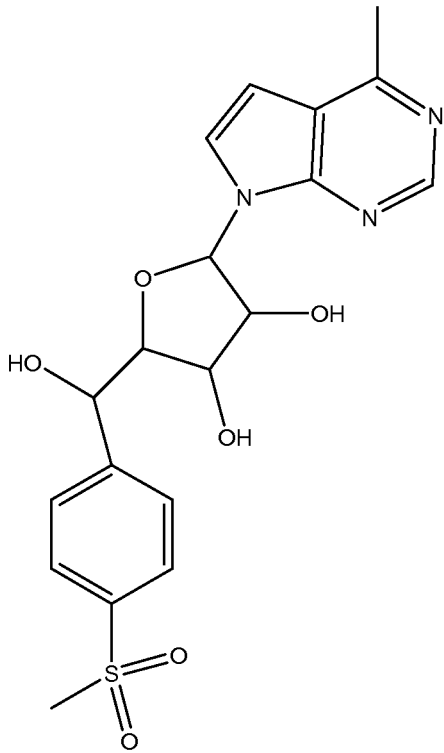
y

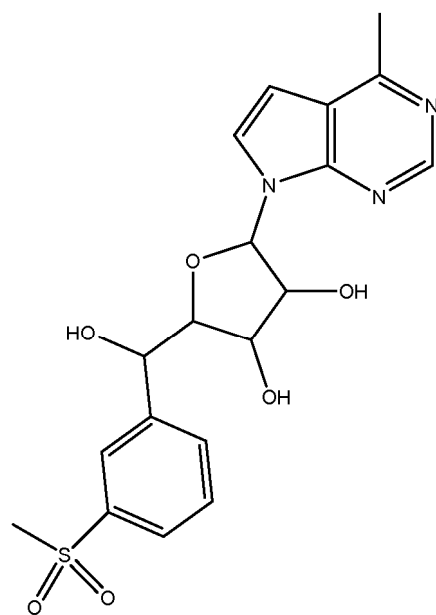
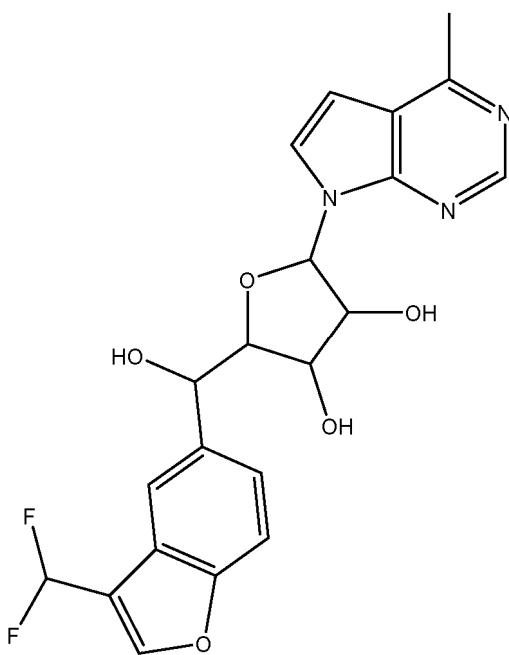
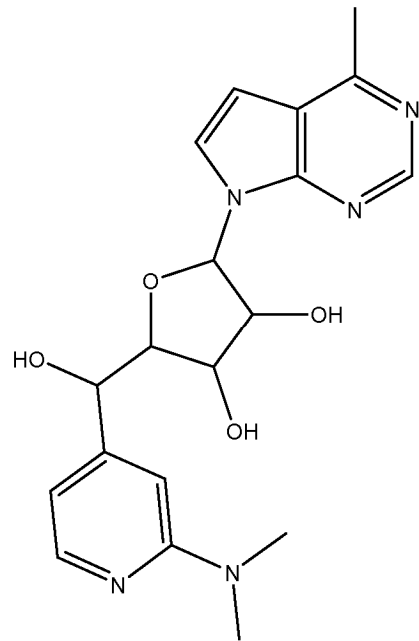
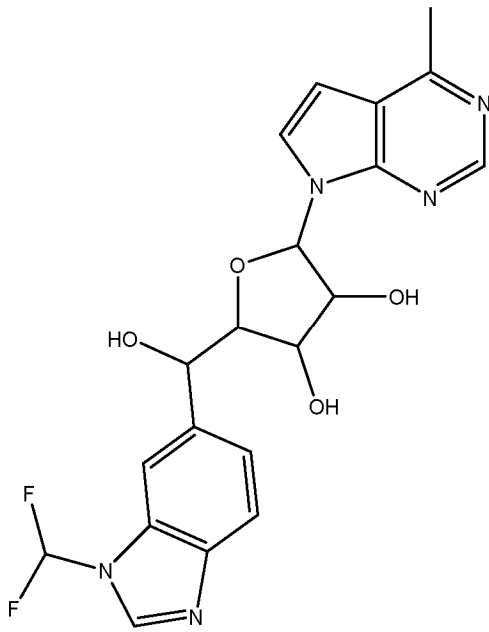
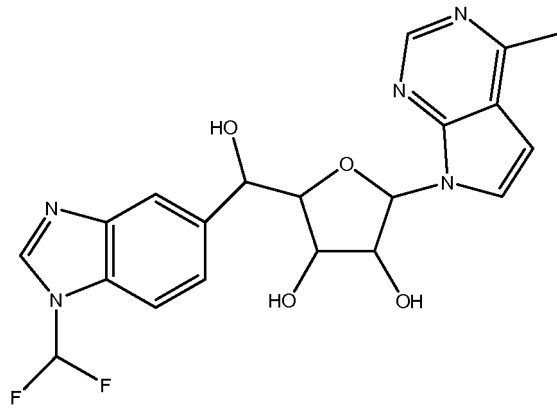


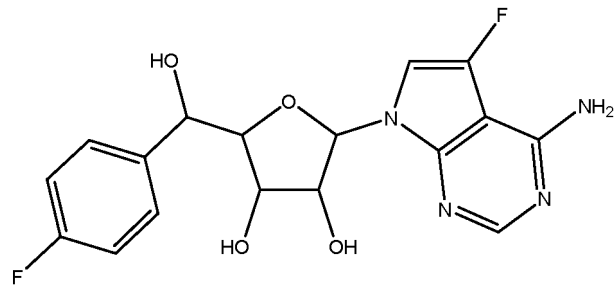
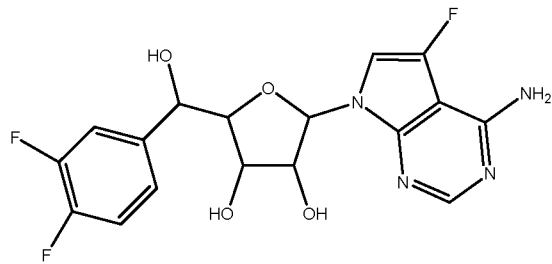
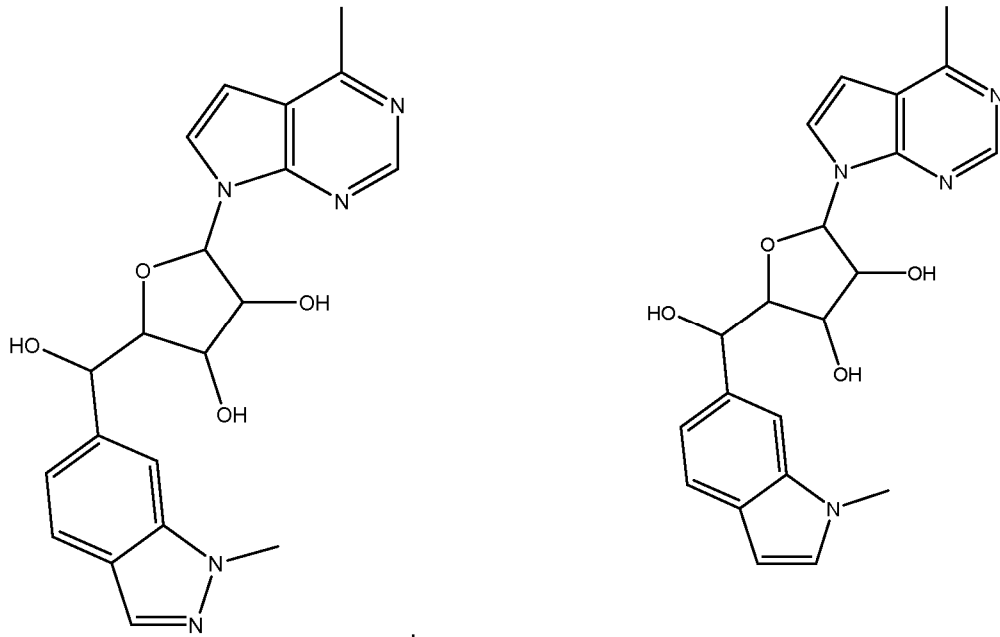
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

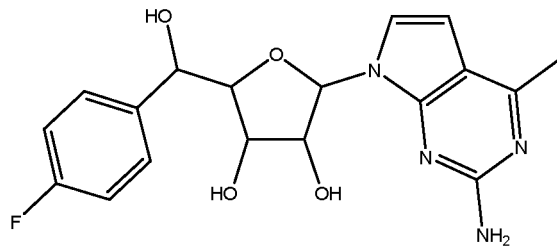
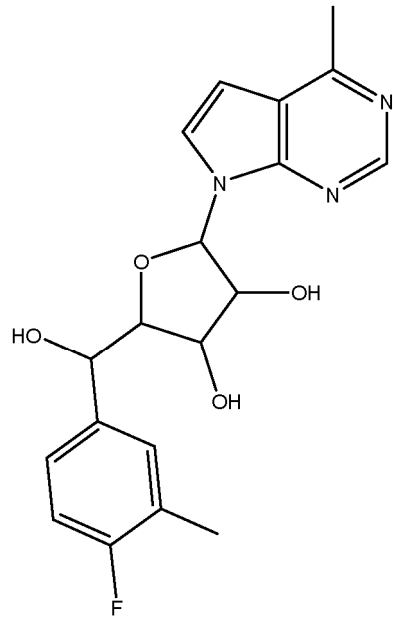
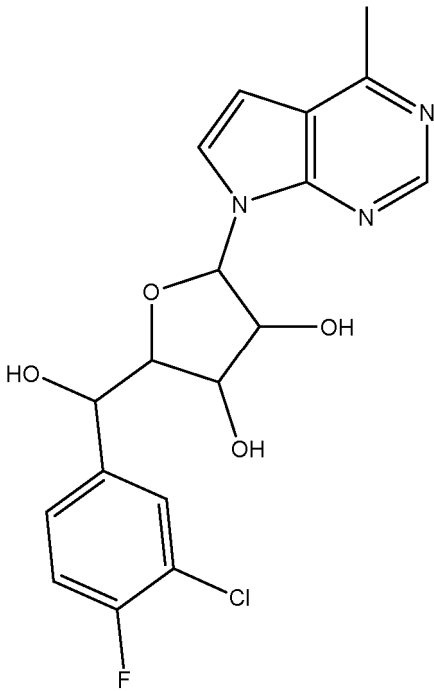
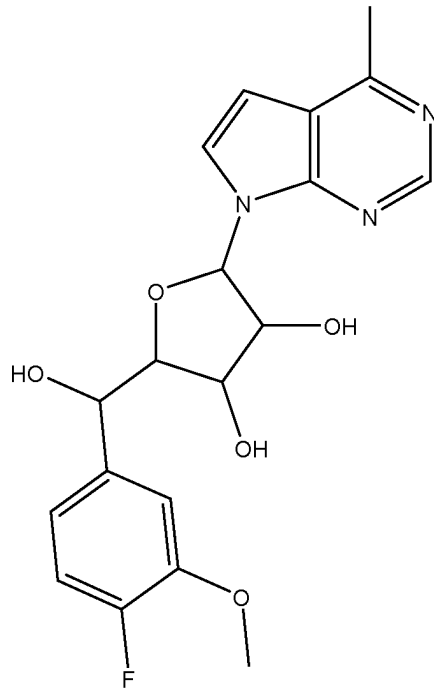
12. Un compuesto seleccionado entre:

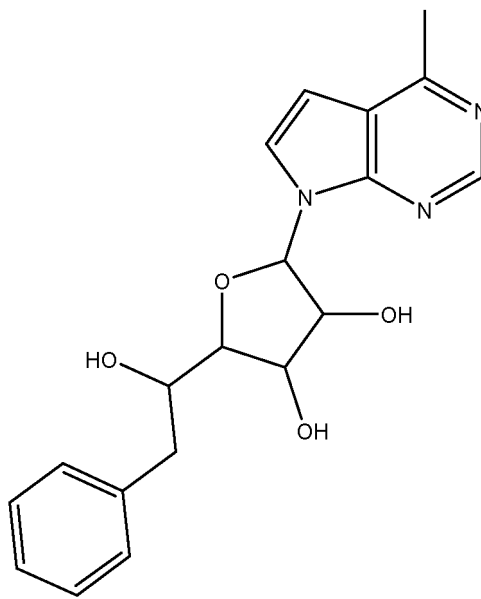
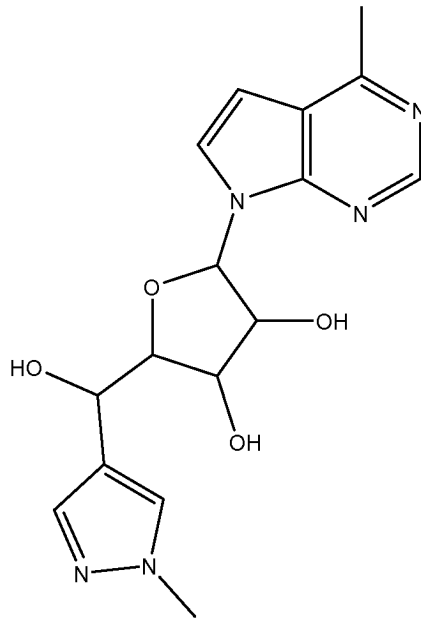


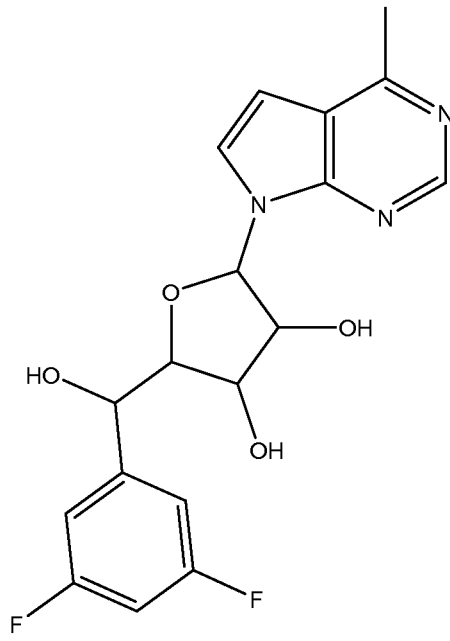
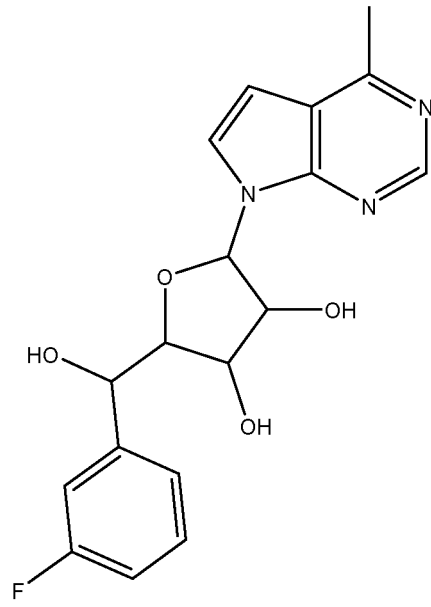


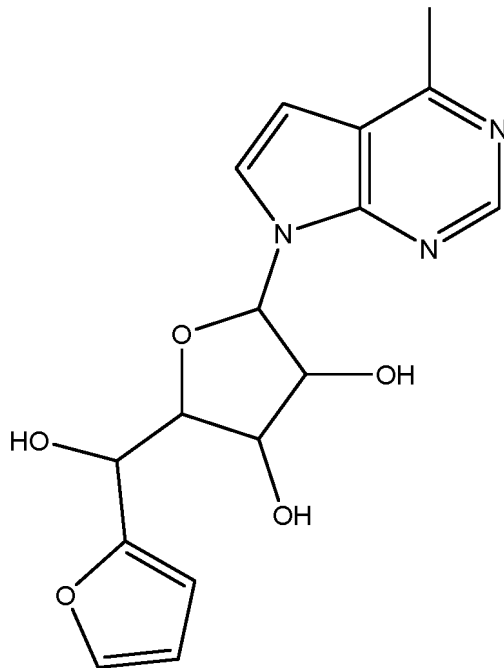
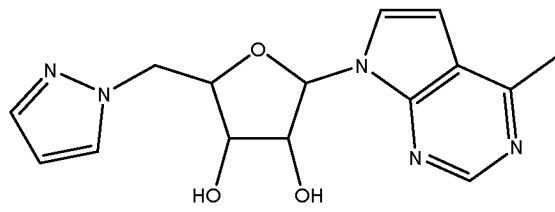
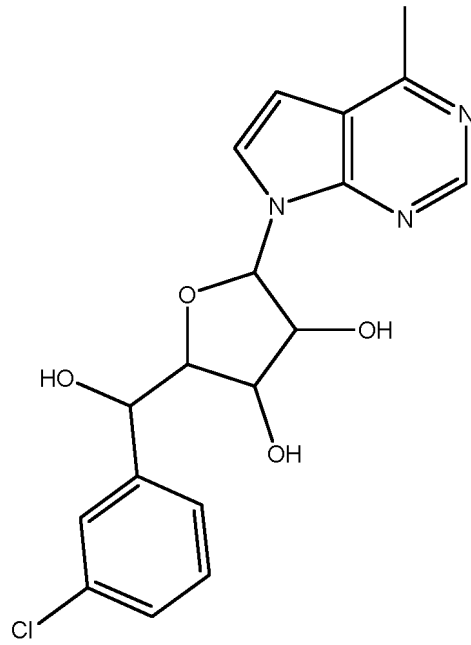


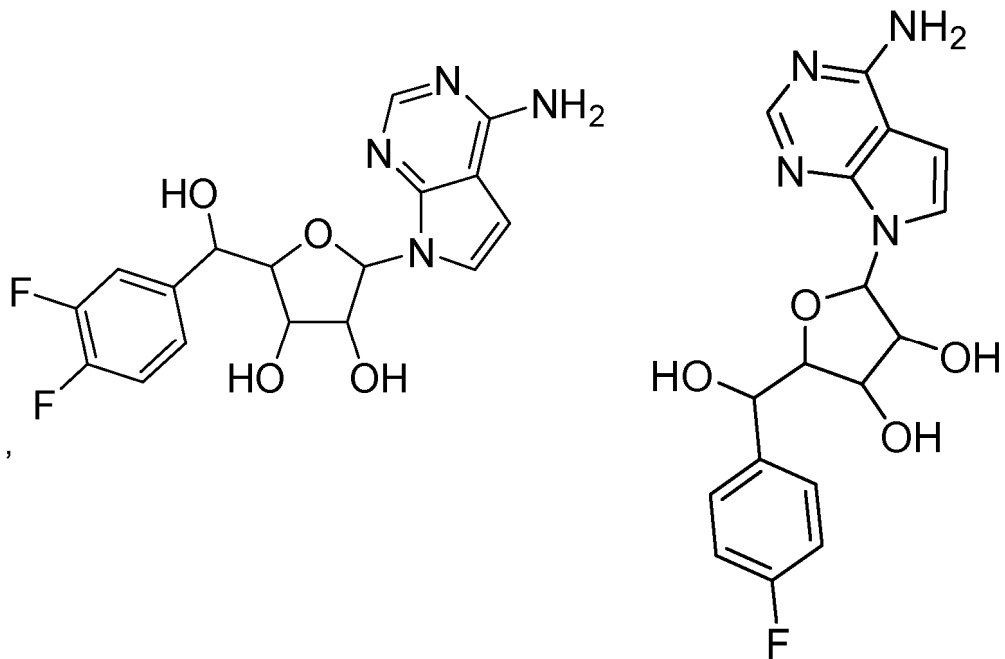
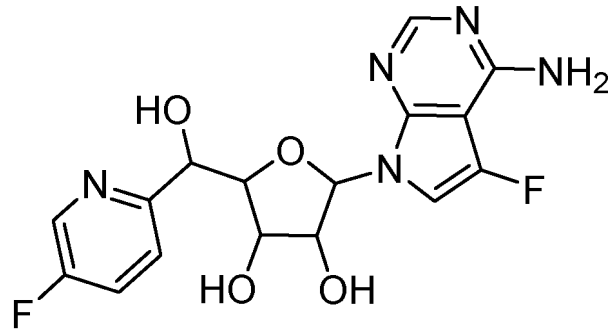
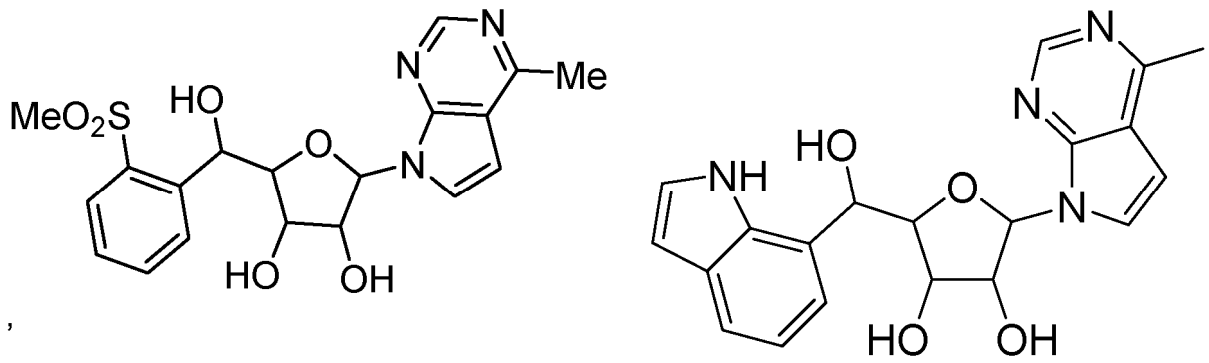


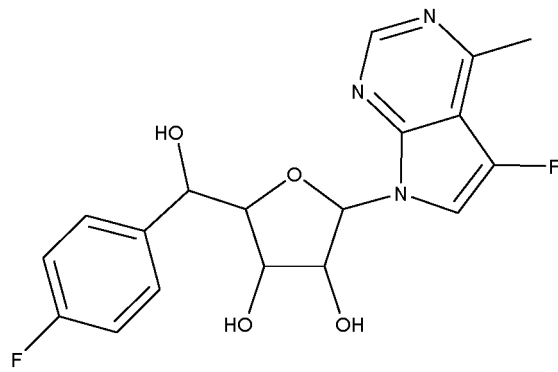
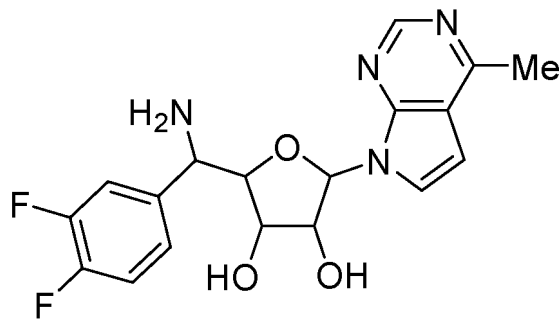
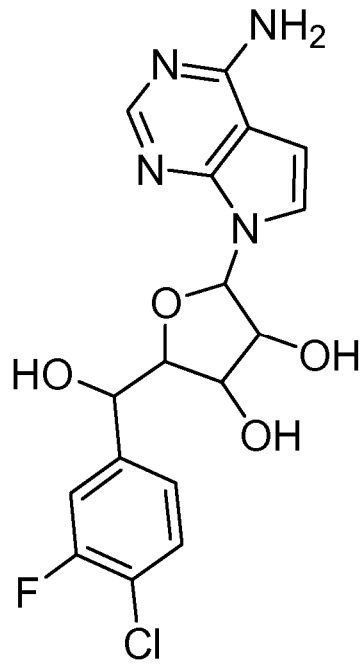
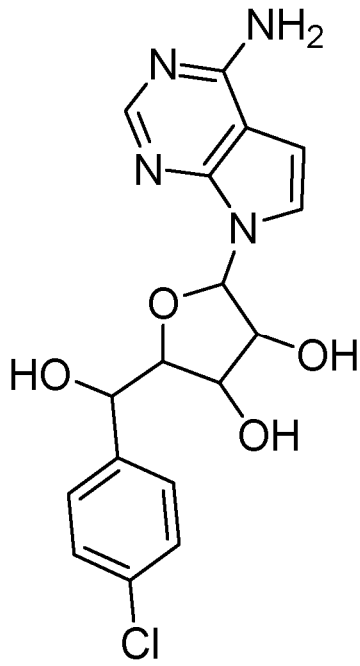


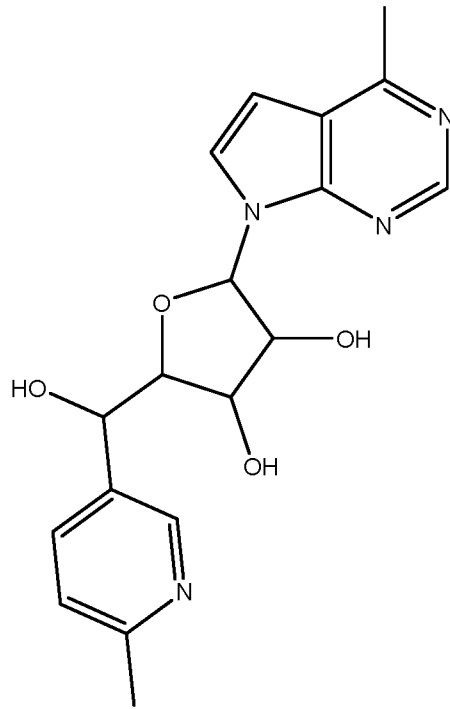
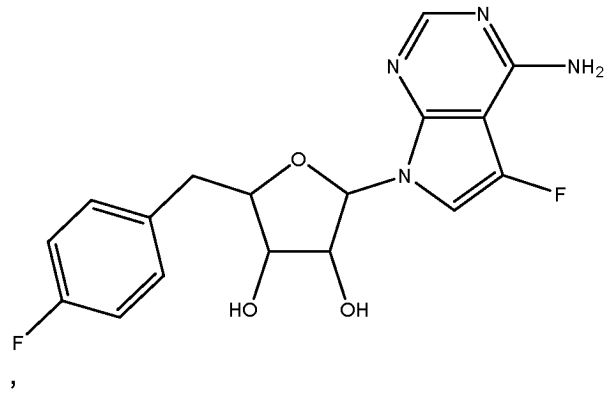
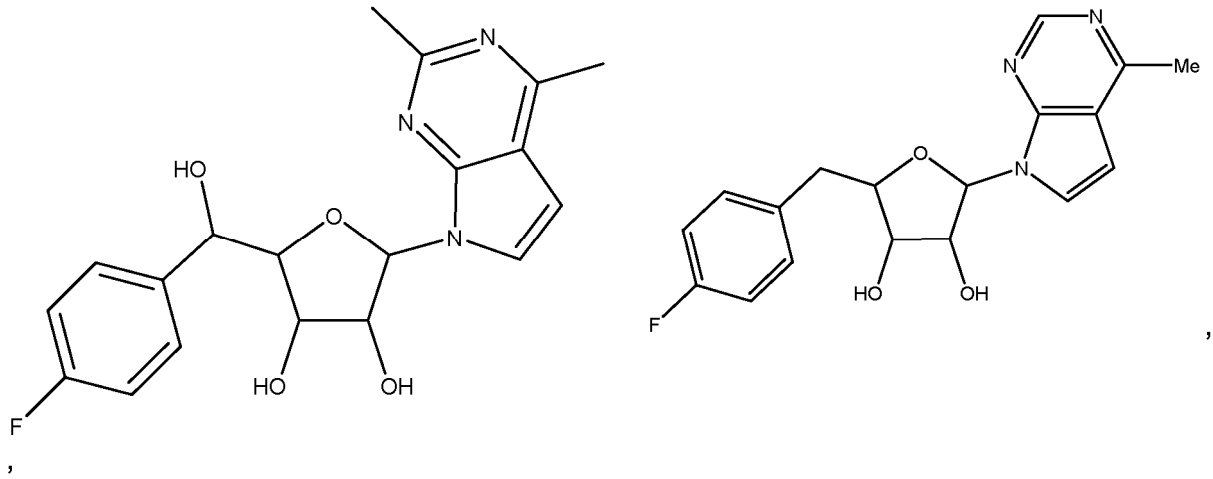


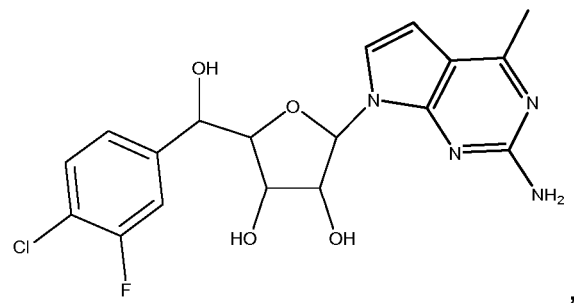
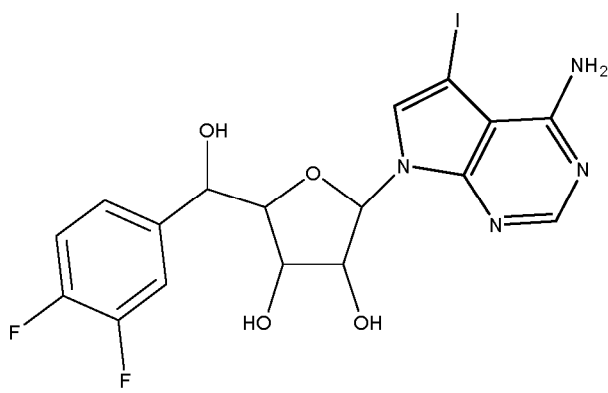
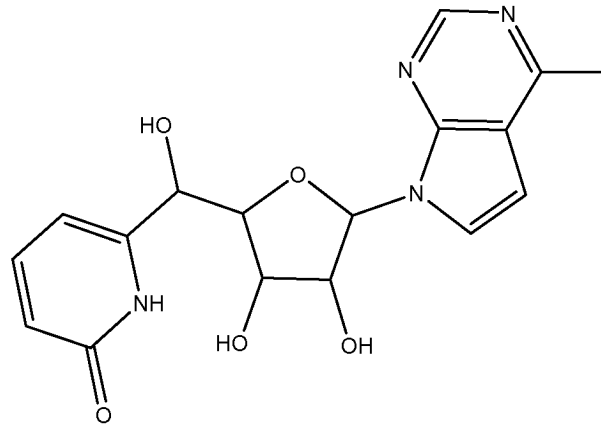
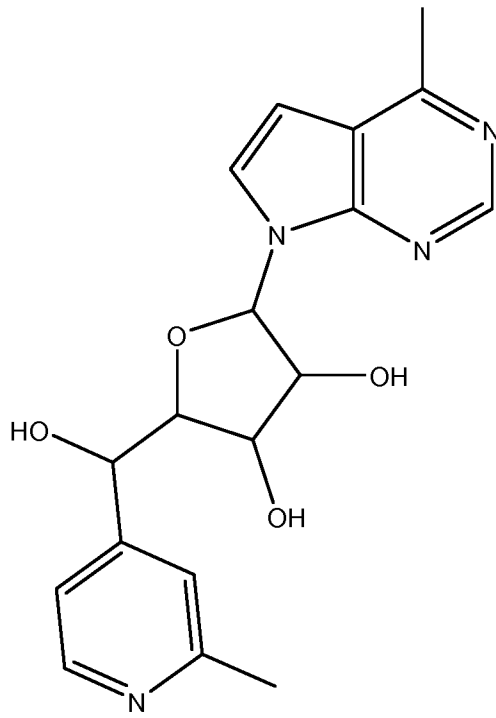




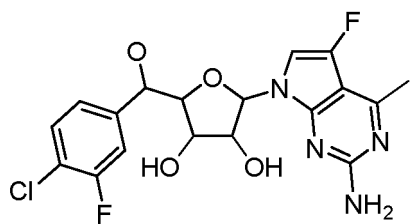






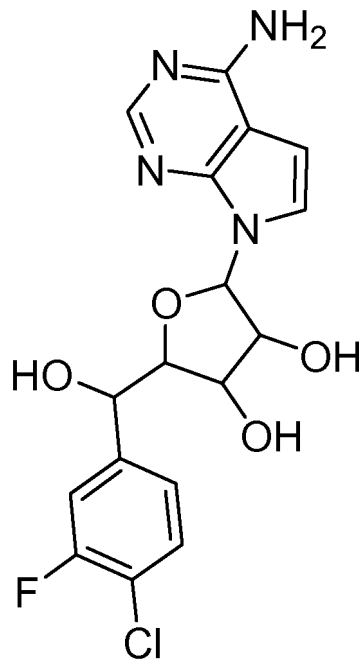


y



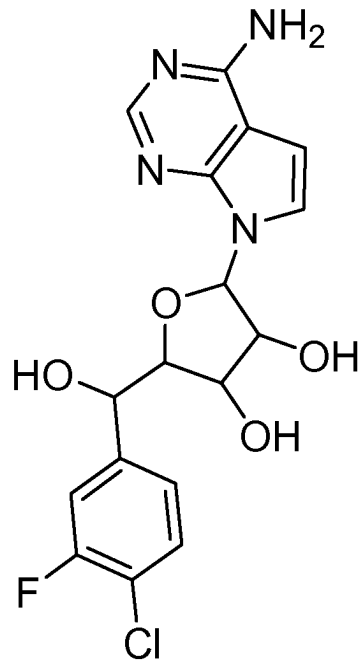
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:

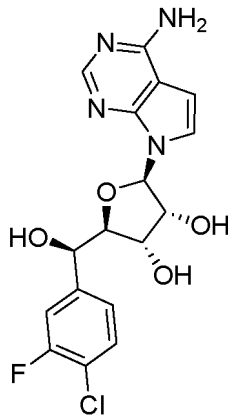


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:

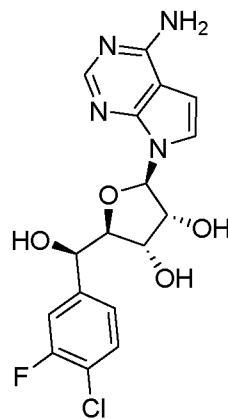


15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 15 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o 15, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero.
19. El compuesto para el uso de la reivindicación 18, en el que el crecimiento celular anormal es cáncer.
- 10 20. El compuesto para el uso de la reivindicación 19, en el que el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer del esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroide, cáncer de la glándula paratiroide, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma del tejido blando, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer del riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores de la médula espinal, glioma del tronco encefálico o adenoma pituitario.
- 15