



Industria y C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-052377- -00000-0000

Fecha: 2014-03-12 10:11:09
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 172 173

SUPERINTENDENCIA

**DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE:

**TITULO: INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE
NEDD8**

CLASIFICACIÓN: CO7D 487/04

SOLICITANTE: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

**DOMICILIO: CAMBRIDGE, MASSACHUSSETS, ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA**

APODERADO: MAURICIO PATIÑO BONNET

BOGOTÁ D.C., 07 de marzo de 2014



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



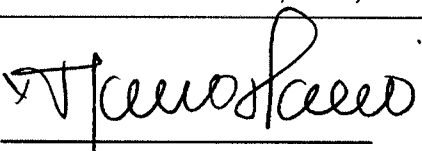
No. 14-052377- -00000-0000

Fecha: 2014-03-12 10:11:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172 173

o de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/ US2012/052007	Fecha 23.08.2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/028832	Fecha 28.02.2013
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 487/04, C07D 487/02, A61K 31/519, A61K 31/505, A61P 35/00			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN:		40 Landsdowne Street	No. TELÉFONO
CIUDAD		Cambridge	E-MAIL
DEPARTAMENTO/ESTADO		Massachussets	NACIONALIDAD O LUGAR DE
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	CONSTITUCIÓN: Delaware
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MCCARRON		1. Ashley Sue	1. Estadounidense
2. SELLS		2. Todd B.	2. Estadounidense
3. STIRLING		3. Matthew	3. Británico
4. STROUD		4. Stephen G.	4. Estadounidense
5.		5.	5.
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos	1. Nuevo Hampshire	1. Bedford	1. 21 Greenfield Parkway
2. Estados Unidos	2. Massachussets	2. Southborough	2. 1 Davis Road
3. Estados Unidos	3. Massachussets	3. Randolph	3. 1 Huckleberry Lane
4. Estados Unidos	4. Massachussets	4. Medford	4. 53 Telsa Avenue
5.	5	5.	5.
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☐ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
PATIÑO BONNET		MAURICIO	C.C . 11.342.699 T.P . 73583
DIRECCIÓN	Carrera 9 Número 74 – 08 Oficina 402	No. TELÉFONO	3268600
CIUDAD	Bogotá D.C.	E-MAIL	patmarks@prietocarrizosa.com
PAÍS	COLOMBIA	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		1. US	1. 61/526,830	1. 24.08.2011
2.		2.	2.	2.
3.		3.	3.	3.
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0024365 N° 14-0024366	Fecha: 04 de marzo de 2014 Fecha: 04 de marzo de 2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
MAURICIO PATIÑO BONNET (Apoderado) 				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 137		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 22		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 10		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		
		18. ☒ Sustitución de poder.		

INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos, composiciones y
5 métodos para el tratamiento de diversos trastornos,
particularmente trastornos de proliferación celular,
incluyendo cánceres y trastornos inflamatorios. En
particular, la invención proporciona compuestos que inhiben
la actividad de la enzima activadora de NEDD-8.

10

ANTECEDENTES

La modificación postraduccionaL de proteínas mediante
moléculas de tipo ubiquitina (ubl) es un proceso regulatorio
importante dentro de las células, que cumplen roles clave en
15 el control de muchos procesos biológicos incluyendo división
celular, señalización celular y la respuesta inmunitaria. Las
ubl son pequeñas proteínas que se unen covalentemente a una
lisina en una proteína diana mediante un enlace isopéptido
con una glicina del extremo C de la ubl. La molécula de tipo
20 ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína
diana y puede afectar propiedades tales como interacciones
proteína-proteína, actividad enzimática, estabilidad y
localización celular de la diana.

La ubiquitina y otras ubl se activan mediante una enzima E1 específica que cataliza la formación de un intermedio de aciladenilato con la glicina de extremo C de la ubl. La molécula de ubl activada se transfiere luego al
5 residuo de cisteína catalítico dentro de la enzima E1 mediante la formación de un intermedio de enlace tioéster. El intermedio de Elubl y una E2 se asocian y dan como resultado un intercambio de tioéster donde la ubl se transfiere a la cisteína de sitio activo de la E2. La ubl se conjuga luego a
10 la proteína diana, ya sea directamente o junto con una ligasa E3, mediante la formación de un enlace de isopéptido con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína diana.

15 La consecuencia biológica de la modificación de ubl depende de la diana en cuestión. La ubiquitina es la mejor caracterizada de las ubl y una consecuencia de la modificación por ubiquitinación es la degradación de proteínas poliubiquitinadas por la proteasoma 26S. La
20 ubiquitina se conjuga a sus proteínas diana mediante una cascada enzimática que implica su enzima activadora E1 específica, Ubal (enzima activadora de la ubiquitina, UAE), una enzima de conjugación de la familia de E2 y una ligasa de ubiquitina de las clases RING o HECT de E3. Véase, Huang et

ál., *Oncogene*, 23:1958-71 (2004). La especificidad diana se controla por la combinación particular de la proteína E2 y E3, donde >40 E2 y >100 E3 se conocen hoy en día. Además de la ubiquitina, existen al menos 10 proteínas de tipo
5 ubiquitina, se cree que cada una se activa por una enzima activadora E1 específica y se procesan mediante vías de conjugación corriente abajo similares pero distintas. Otras ubl para las cuales se han identificado enzimas activadoras E1 incluyen Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) y la familia
10 SUMO (Aos1-Uba2).

La Nedd8 ubl se activa mediante la enzima activadora de Nedd8 de heterodímero (APPBP1-Uba3) (NAE) y se transfiere a una única E2 (Ubc12), dando como resultado en última instancia una ligación a las proteínas culina. La función de
15 neddilación es la activación de ligasas de ubiquitina basadas en culina implicadas en la ubiquitinación y por lo tanto el recambio de muchas proteínas del ciclo celular y la señalización celular, incluyendo p27 e I-κB. Véase Pan et ál., *Oncogene*. 23:1985-97 (2004). El SUMO ubl se activa
20 mediante la enzima activadora de sumo de heterodímero (Aos1-Uba2) (SAE) y se transfiere a un único E2 (Ubc9), seguido de la coordinación con múltiples ligasas E3, que en última instancia da como resultado la sumoilación de las proteínas diana. La modificación de sumo puede afectar la

localización celular de proteínas diana, y las proteínas modificadas por los miembros de la familia SUMO están implicadas en el transporte nuclear, transducción de señales y respuesta al estrés. Véase Seeler and Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 4:690-9, (2003). La función de la sumoilación incluye la activación de las vías de señalización celular (por ej., citoquina, WNT, factor de crecimiento y señalización de hormona esteroide) implicadas en la regulación de transcripción, así como vías implicadas en el control de la integridad genómica (por ej., replicación del ADN, respuesta al daño en el ADN, recombinación y reparación). Véase Muller et ál, *Oncogene.* 23:1998-2006, (2004). Existen otras ubl (por ej., ISG15, FAT10, Apg12p) para las cuales las funciones biológicas aún se están investigando.

Una vía particular de importancia que se regula mediante las actividades de las enzimas activadoras E1 es la vía de la ubiquitina proteasoma (UPP). Tal como se describe anteriormente, las enzimas UAE y NAE regulan la UPP en dos pasos diferentes en la cascada de ubiquitinación. UAE activa la ubiquitina en el primer paso de la cascada mientras que NAE, mediante la activación de Nedd8 es responsable por la activación de las ligasas basadas en culina, que a su vez son necesarias para la transferencia final de ubiquitina a

ciertas proteínas diana. Una vía UPP funcional es necesaria para el mantenimiento celular normal. La UPP juega un papel central en el recambio de muchas proteínas reguladoras clave implicadas en la transcripción, evolución del ciclo celular y apoptosis, todas las cuales son importantes en estados de enfermedad, incluyendo células tumorales. Véase, por ej., King et ál., *Science* 274: 1652-1659 (1996); Vorhees et ál., *Clin. Cancer Res.*, 9: 6316-6325 (2003); y Adams et ál., *Nat. Rev. Cancer*, 4: 349-360 (2004). Las células proliferativas son particularmente sensibles a la inhibición de la UPP. Véase, Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: 855-860 (1977). El rol de la vía UPP en la oncogénesis ha llevado a la investigación de la inhibición de proteasoma como una posible terapia anticáncer. Por ejemplo, la modulación de la vía UPP mediante la inhibición de la proteasoma 26S por VELCADE® (bortezomib) ha probado ser un tratamiento eficaz en determinados cánceres y es aprobada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y linfoma de la célula de manto que recibieron al menos una terapia previa. Los ejemplos de proteínas cuyos niveles se controlan por las ligasas de ubiquitina basadas en culina que están corriente abajo de la actividad de NAE y UAE incluyen el inhibidor de CKD p27^{Kip1} y el inhibidor de NFκB, IκB. Véase, Podust et ál., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97:

4579-4584 (2000), y Read et ál., *Mol. Cell Biol.*, 20: 2326-2333 (2000). Se espera que la inhibición de la degradación de p27 bloquee la evolución de las células a través de las fases G1 y S del ciclo celular. La

5 interferencia con la degradación de I κ B debería prevenir la localización nuclear de NF- κ B, la transcripción de diversos genes dependientes de NF- κ B asociados con el fenotipo maligno y la resistencia a terapias citotóxicas estándar. Además, NF- κ B juega un papel clave en la expresión de una cantidad de

10 mediadores proinflamatorios, lo que implica un rol para tales inhibidores en enfermedades inflamatorias. Además, la inhibición de UPP ha sido implicada como una diana útil para productos terapéuticos adicionales, tales como trastornos inflamatorios incluyendo, por ej., artritis reumatoide, asma,

15 esclerosis múltiple, psoriasis y lesión por reperusión; trastornos neurodegenerativos, incluyendo, por ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos de la repetición de triplete, dolor neuropático, trastornos isquémicos, por ej., apoplejía, infarto, trastornos renales y

20 caquexia. Véase, por ej., Elliott and Ross, *Am. J. Clin. Pathol.*, 116:637-416 (2001); Elliott et ál., *J. Mol. Med.*, 81:235-45 (2003); Tarlac and Storey, *J. Neurosci. Res.* 74: 406-416 (2003); Mori et ál., *Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 31: 53-61 (2005); Manning, *Curr. Pain Headache Rep.*, 8: 192-8

(2004); Dawson and Dawson, *Science*, 302: 819-822 (2003); Kukan, *J. Physiol. Pharmacol.*, 55: 3-15 (2004); Wojcik and DiNapoli, *Stroke*, 35:1506-18 (2004); Lazarus et ál., *Am J Physiol.*, 27:E332-41 (1999).

5 Dirigirse a las enzimas activadoras El proporciona una oportunidad única de interferir con una variedad de vías bioquímicas importantes para el mantenimiento de la integridad de la división celular y la señalización celular. Las enzimas activadoras El funcionan en el primer paso de las

10 vías de conjugación de ubl, por lo tanto, la inhibición de una enzima activadora El modulará específicamente las consecuencias biológicas corriente abajo de la modificación de ubl. Como tal, la inhibición de estas enzimas activadoras y la inhibición resultante de efectos corriente abajo de la

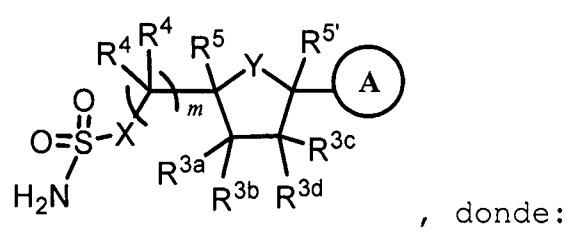
15 conjugación de ubl, representa un método de interferir con la integridad de la división celular, señalización celular y diversos aspectos de fisiología celular que son importantes para los mecanismos de enfermedad. Por lo tanto, las enzimas El tales como UAE, NAE, y SAE, como reguladores de diversas

20 funciones celulares, son dianas terapéuticas potencialmente importantes para la identificación de enfoques novedosos al tratamiento de enfermedades y trastornos.

Solicitud de patente estadounidense N° 11/346,469 (presentada el 2 de febrero de 2006, Publicación N°

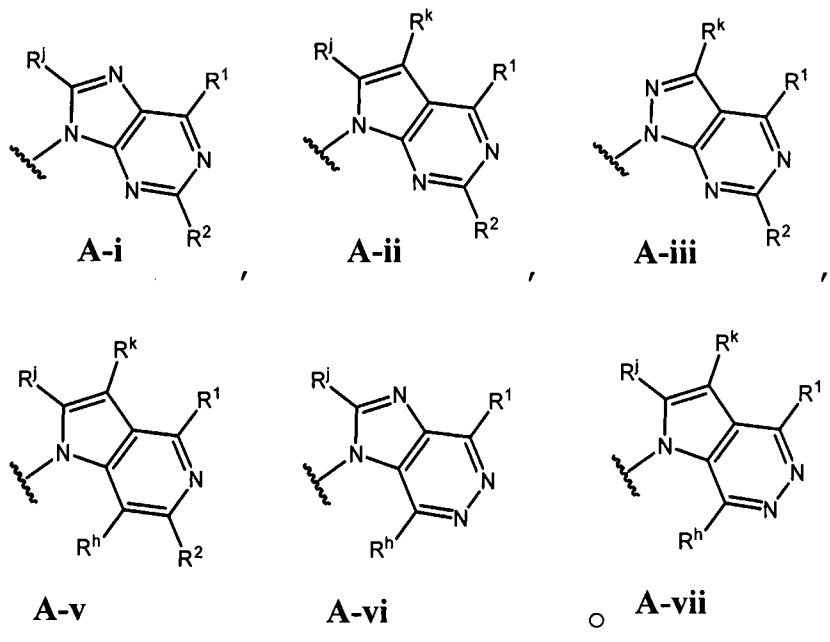
US 2006/0189636) y Solicitud de patente internacional No. PCT/US06/04637 (presentada el 2 de febrero de 2006, publicación N° WO 2006/084281) (colectivamente, "Critchley et ál.") informan diversos inhibidores de la enzima E1 de la

5 fórmula:



10

A es



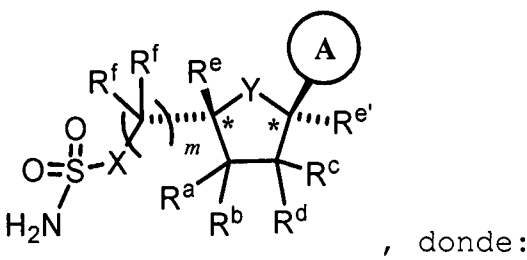
15

20

Estas solicitudes no informan las entidades químicas que son el objeto de esta solicitud.

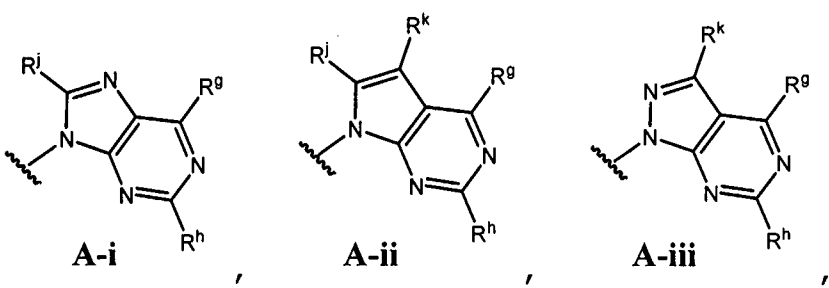
Solicitud de patente estadounidense N° 11/700,614
(presentada el 31 de enero de 2007, Publicación N°
US 2007/0191293) y Solicitud de patente internacional No.
PCT/US07/02560 (presentada el 31 de enero de 2007,
5 publicación N° WO 2007/092213) (colectivamente, "Langston et
ál.") informan diversos inhibidores de la enzima E1 de la
fórmula:

10

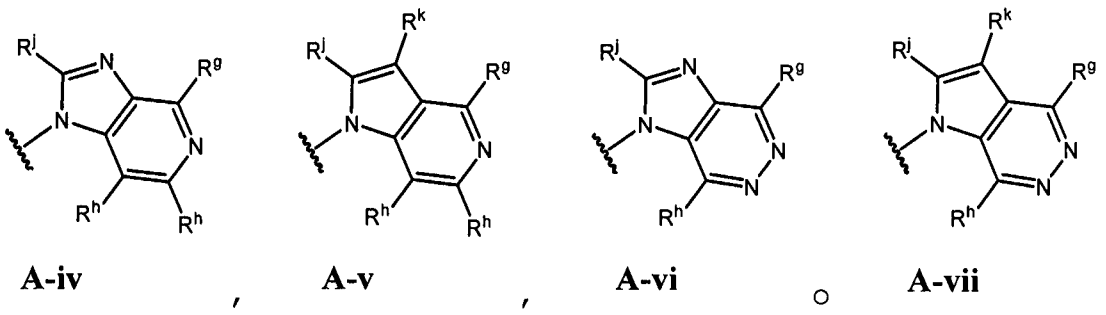


15

A es

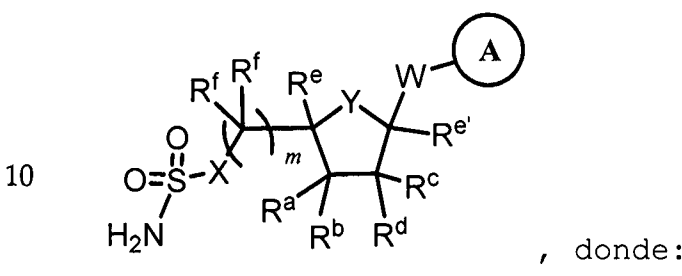


20



Estas solicitudes no informan las entidades químicas que
son el objeto de esta solicitud.

Solicitud de patente estadounidense N° 11/890,338 (presentada el 6 de agosto de 2007, Publicación N° US 2008/0051404) y Solicitud de patente internacional No. PCT/US07/17463 (presentada el 6 de agosto de 2007, publicación N° WO 2008/019124) (colectivamente, "Claiborne et ál.") informan diversos inhibidores de la enzima El de la fórmula:



el anillo **A** es un anillo de heteroarilo que contiene nitrógeno, de 6 miembros, opcionalmente fusionado a un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterocíclico de 5 o 6 miembros, y W es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -CH(R¹)-, -CF(R¹)-, -NH-, -N(R¹)-, -O-, -S- o -NHC(O)-.

Estas solicitudes no informan las entidades químicas que son el objeto de esta solicitud.

En este momento, las autoridades de salud gubernamentales no han aprobado ningún inhibidor de una enzima activadora El como un tratamiento. Sigue existiendo una necesidad de inhibidores de enzimas activadoras El tales como NAE.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a las entidades químicas que son el compuesto sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
5 il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo y profármacos del mismo.

En un aspecto, la invención se refiere a composiciones
10 que comprenden la entidad química que es el compuesto sulfamato de {{{(1S,2S,4R)-4-[(6-{{{(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-
hidrox ciclopentil}metilo (I-216) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo y uno o más
15 portadores farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención se refiere a formas de estado sólido del compuesto sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
20 {{{(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la invención se refiere a métodos para tratar el cáncer que comprenden administrarle a un paciente

que necesita tal tratamiento, la entidad química que es el compuesto sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un profármaco del mismo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos para el sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (I-115) en ratones Ncr hembra lampiños que tienen xenoinjertos de tumor HCT116 seguido de una única administración subcutánea a 30 mg/kg.

La Figura 2 muestra los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos para el sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216) en ratones Ncr hembra lampiños que tienen xenoinjertos de tumor HCT116 luego de una única administración subcutánea a 10 mg/kg.

La Figura 3 muestra los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos para el sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-
5 216) en ratones Ncr hembra lampiños que tienen xenoinjertos de tumor HCT116 luego de una única administración subcutánea a 30 mg/kg.

10 La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma I cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-
hidrox ciclopentil}metilo (I-216).

15 La Figura 5 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma I cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-
20 il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216).

La Figura 6 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma I cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
{[(1R,2S)-5-

cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (I-216).

La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma I cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (I-216) producida en el Ejemplo 2, a continuación.

10

La Figura 8 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma I cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (I-216) producida en el Ejemplo 2, a continuación.

La Figura 9 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma I cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (I-216) producida en el Ejemplo 2, a continuación.

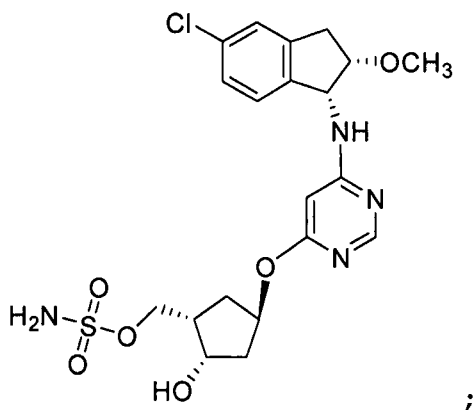
20

La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma II cristalina de clorhidrato de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-
5 hidroxiciclopentil}metilo (I-216) producida en el Ejemplo 9, a continuación.

DESCRIPCIÓN

Se proporcionan entidades químicas que son eficaces
10 como inhibidores de la enzima activadora de Nedd8 (NAE). Las entidades químicas son útiles para inhibir la actividad de NAE *in vitro* e *in vivo*, y son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, particularmente cánceres y otros trastornos asociados con la actividad de NAE. Las
15 entidades químicas son el compuesto sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (denominado en la presente como "I-216"):

20



y entidades moleculares asociadas no covalentemente. Una entidad química que comprende el compuesto I216 incluye por lo tanto, por ej., el compuesto libre I-216, sales farmacéuticamente aceptables de I-216, solvatos farmacéuticamente aceptables de I-216 y solvatos farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de I-216. En algunas modalidades, la entidad química es el compuesto libre I-216 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la entidad química es una sal farmacéuticamente aceptable de I-216. En algunas modalidades, la entidad química es el compuesto libre I-216 o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la entidad química es un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable de I-216.

Claiborne et ál. informa diversos inhibidores de las enzimas El, incluyendo NAE. Por ejemplo, Claiborne et ál. informa que los compuestos de la siguiente Tabla 1 presentaron valores IC_{50} menores o iguales a 500 nM en un ensayo NAE (Claiborne Ejemplo 137).

Tabla 1

5

10

15

20

I-1	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-{[(1 <i>S</i>)-4-fluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-2	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-[(6-{[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino} pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metilo;
I-3	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-(9 <i>H</i> -purin-6-ilamino)ciclopentil]metilo;
I-5	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo;
I-6	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-{[(1 <i>S</i>)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-8	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>R</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo;
I-9	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-[(8-fenil-9 <i>H</i> -purin-6-il)amino]ciclopentil}metilo;
I-10	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-({2-[(3-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)amino]pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metilo;

I-11	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo;
I-12	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-({6-[(1 <i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metilo;
I-14	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(ciclohexilmetil) amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil] metilo;
I-15	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(2-{{(1 <i>S</i>)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-17	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-{{(1 <i>S</i>)-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-18	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo;
I-19	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-{{(1 <i>S</i>)-5-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;

5

10

15

20

I-21	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-{[(1 <i>S</i>)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-24	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-{[(1 <i>S</i>)-4-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-25	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo;
I-26	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo;
I-27	Sulfamato de ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[6-(bencilamino)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo;
I-29	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo;
I-32	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-5-metilpirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo;
I-34	Sulfamato de ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[8-(2-clorofenil)-9 <i>H</i> -purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo;

	I-37	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([8-(2-fenoxifenil)-9H-purin-6-il]amino)ciclopentil)metilo;
5	I-38	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-fenil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil)metilo;
	I-39	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-dibenzo[b,d]furan-4-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;
10	I-40	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il)oxi)ciclopentil]metilo;
	I-41	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-([8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil)metilo;
15	I-42	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il)oxi)ciclopentil]metilo;
	I-43	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil)metilo;
20	I-45	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo;

I-46	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino)ciclopentil)metilo;
I-47	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6- 5{[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil}metilo;
I-49	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino)ciclopentil)metilo;
I-55	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(4- 10{[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino)ciclopentil}metilo;
I-56	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[6-cloro-2-(1-naftil)- 153H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-60	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-62	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[2-(trifluorometoxi)fenil]-9H-purin-6-il]amino)ciclopentil]metilo;
I-63	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)oxi]ciclopentil}metilo;
I-64	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil] metilo;

5

10

15

20

I-65	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-67	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-68	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[2-(benciloxi)fenil]-9H-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo;
I-69	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil)metilo;
I-71	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-73	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7H-purin-6-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-74	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[6-(1-naftil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino}ciclopentil) metilo;
I-82	N-({(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil)metil)sulfamida

5

10

15

20

I-83	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo;
I-84	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-quinolin-8-il-7H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metilo;
I-87	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metilo;
I-88	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-becil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo;
I-90	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)amino]ciclopentil}metilo;
I-93	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,6-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-99	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metilo;
I-100	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;

5

10

15

20

I-101	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfonil]-9H-purin-6-il}oxi)ciclopentil] metilo;
I-102	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(benciloxi)fenil]-7H-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo;
I-103	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7H-purin-6-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil] metilo;
I-105	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-3-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo;
I-106	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[[6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo;
I-107	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(2-metilfenil)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metilo;
I-108	Sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metilo;
I-109	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi}ciclopentil)metilo;

I-111	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-112	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{8-isoquinolin-4-il-7H-purin-6-il)oxi]ciclopentil)metilo;
I-115	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{6-{{(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil)metilo;
I-117	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-7H-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-118	Sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{{6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metilo;
I-121	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{8-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metilo;
I-122	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{8-[2-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil]metilo;
I-124	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-{{(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo;

5	I-125	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(4-{[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil)metilo;
	I-126	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metilo;
10	I-128	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-ciclohexil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;
	I-129	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[8-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-7H-purin-6-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
15	I-130	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil)metilo;
	I-131	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-terc-butil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;
20	I-133	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metilo;
	I-134	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-{[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo;

5

10

15

20

I-136	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il}oxi)ciclopentil] metilo;
I-137	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[2-(dimetilamino)fenil]-9H-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil] metilo;
I-139	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7H-purin-6-il]oxi}ciclopentil)metilo;
I-140	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(1H-indol-3-il)-7H-purin-6-il]oxi}ciclopentil)metilo;
I-142	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1R,2S)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino} pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo;
I-143	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1S,2R)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino} pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo;
I-146	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo;
I-147	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-{[(1R)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il) amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo;

5

10

I-150	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6- {[(1R,2S)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il] amino}pirimidin-4- il)oxi]ciclopentil}metilo;
I-151	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6- {[(1S,2R)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-il] amino}pirimidin-4- il)oxi]ciclopentil}metilo y
I-153	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3- dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2- il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo.

15

Claiborne et ál. informa además que los compuestos en la siguiente Tabla 2 presentaron valores IC₅₀ mayor a 500 nM y menores a 10 µM en este ensayo NAE (Claiborne Ejemplo 137).

20

Tabla 2

5	I-4	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({2-[(ciclohexilmetil) amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil] metilo
	I-7	Sulfamato de ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
10	I-16	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-3-ilcarbonil) amino]ciclopentil}metilo
	I-28	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-(isonicotinoilamino)ciclopentil]metilo
15	I-33	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxiciclopentil]metilo
	I-35	Sulfamato de {(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(2-{[(1 <i>S</i>)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}piridin-4-il)oxi] -2-hidroxiciclopentil}metilo
20	I-36	Sulfamato de {(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-[(7-metil-8-fenil-7 <i>H</i> -purin-6-il) amino]ciclopentil}metilo

5	I-48	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-2-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo
	I-53	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[6-((1S,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo
10	I-54	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo
15	I-66	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[6-((1S,2S)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo
	I-77	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2R)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi]ciclopentil}metilo
20	I-79	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi]ciclopentil}metilo
	I-80	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(9-bencil-9H-purin-6-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
	I-81	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metilo

5

10

15

20

I-86	Sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{{6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil}metilo
I-92	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-{{(1S,2S)-2-(benciloxi) ciclopentil]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-94	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-((2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]piridin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil] metilo
I-96	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{{(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}pirimidin-4-il) oxi]ciclopentil}metilo
I-98	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{{(1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi}pirimidin-4-il)oxi] ciclopentil}metilo
I-110	(1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-{{8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentanol
I-113	Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
I-114	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-fenilpirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
I-119	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{6-(1-naftilmetoxi) pirimidin-4-il]oxi}ciclopentil}metilo

5	I-120	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo
	I-123	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metilo
	I-127	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo
10	I-132	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-bencilpirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
	I-138	(1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il]amino}-2-(hidroximetil)ciclopentanol
15	I-141	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[6-(2-naftilmetoxi)pirimidin-4-il]oxi}ciclopentil)metilo
	I-148	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S,2R)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
20	I-149	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
	I-152	Sulfamato de ((1S,3S)-3-{[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi}ciclopentil)metilo

Claiborne et ál. informa además que los compuestos en la siguiente Tabla 3 presentaron valores IC₅₀ mayores a 10 µM en este ensayo NAE (Claiborne Ejemplo 137).

5

Tabla 3

10

15

20

I-13	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-20	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({2-[bencil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
I-22	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[bencil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
I-23	Sulfamato de {(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-2-ilcarbonil)amino]ciclopentil}metilo
I-30	Sulfamato de ((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{{6-(bencilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
I-31	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil] metilo
I-58	Sulfamato de [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-({6-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo

5

10

15

20

I-61	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il}oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-76	Sulfamato de [(1S,3R,4R)-3-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo
I-85	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1R,2R)-2-(benciloxi) ciclopentil]amino)pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-89	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-97	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(pirimidin-4-iloxi) ciclopentil]metilo
I-144	Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]carbonil}piridin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-145	Sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{{2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)piridin-4-il}amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo

Claiborne et ál. también informa ensayos HTRF de la enzima activadora de sumo (SAE) y la enzima activadora de

ubiquitina (UAE) en el Ejemplo 137. Sin embargo, no se informaron valores IC_{50} .

Tal como se muestra en las Figuras, el AUC de plasma para I-216 administrado a 10 mg/kg (Figura 1) se puede
5 comparar con el observado para I-115 administrado a 30 mg/kg (Figura 2), y aproximadamente la mitad del AUC observado para I-216 administrado a 30 mg/kg (Figura 3). Por lo tanto, se espera que el compuesto I-216 sea un inhibidor de NAE de 2 a 3 veces más potente que I-115.

10 El término "alrededor de" se utiliza en la presente con el significado de aproximadamente, cerca de o apenas. Cuando se utiliza el término "alrededor de" junto con un intervalo numérico, este modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos
15 establecidos. A menos que se especifique lo contrario, el término "alrededor de" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una varianza del 10%.

20 A menos que se especifique lo contrario, los términos "incluye" y "que incluye" y similares pretenden ser no taxativos. Por ejemplo, "que incluye" significa que incluye de modo no taxativo, a menos que se indique lo contrario.

En los compuestos que se describen en la presente, donde se define la estereoquímica relativa, la pureza diastereomérica del compuesto es preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, aun más
5 preferentemente al menos 95% y más preferentemente al menos 99%. Tal como se usa en la presente, el término "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa ilustrada, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros
10 presentes.

Preferentemente, la pureza enantiomérica del compuesto es de al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, aun más preferentemente al menos 95% y más preferentemente al menos
15 99%. Tal como se usa en la presente, el término "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta ilustrada, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto ilustrado y su enantiómero.

20 En la técnica se conocen bien los métodos para determinar la pureza diastereomérica y enantiomérica. La pureza diastereomérica se puede determinar por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereómeros. Los ejemplos de métodos

analíticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), cromatografía de gas (GC) y cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC). De manera similar, la pureza enantiomérica
5 se puede determinar por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, GC o HPLC, usando un material de embalaje de columna quirral. Los enantiómeros también se
10 pueden distinguir por NMR si se derivan primero con un agente de derivación ópticamente enriquecido, por ej., ácido de Mosher.

Tal como se usa en la presente, "cristalino" se refiere a un sólido donde los átomos, las moléculas o los iones
15 constituyentes están embalados en un patrón tridimensional, regularmente ordenado y que se repite, que tiene una estructura química altamente regular. En particular, una sal cristalina se puede producir como una o más formas cristalinas. A los efectos de esta solicitud, los términos
20 "forma cristalina" y "polimorfo" son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen diferentes propiedades (por ej., diferentes patrones de XRPD, diferentes resultados de análisis DSC). Los pseudopolimorfismos son típicamente solvatos diferentes de un material y por lo tanto sus

propiedades difieren entre sí. Por lo tanto, cada polimorfo y pseudopolimorfo diferente se considera una forma cristalina diferente en la presente.

"Sustancialmente cristalina" se refiere a sales que son
5 cristalinas en al menos un porcentaje en peso particular. Los
porcentajes en peso particulares incluyen 50%, 60%, 70%, 75%,
80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,
97%, 98%, 99%, 99.5% y 99.9%. En algunas modalidades,
sustancialmente cristalina se refiere a sales que son al
10 menos 70% cristalinas. En algunas modalidades,
sustancialmente cristalina se refiere a sales que son al
menos 80% cristalinas. En algunas modalidades,
sustancialmente cristalina se refiere a sales que son al
menos 85% cristalinas. En algunas modalidades,
15 sustancialmente cristalina se refiere a sales que son al
menos 90% cristalinas. En algunas modalidades,
sustancialmente cristalina se refiere a sales que son al
menos 95% cristalinas.

El término "solvato o solvatado" significa una
20 asociación física de un compuesto de esta invención con una o
más moléculas de solventes. La asociación física incluye
unión de hidrógeno. En determinados casos, el solvato será
capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas
de solventes se incorporan en la red cristalina del sólido

cristalino. "Solvato o solvatado" abarca tanto los solvatos de fase de solución como los que se pueden aislar. Los solvatos representativos incluyen, por ejemplo, hidratos, etanolatos y metanolatos.

5

El término "hidrato" se refiere a un solvato donde la molécula de solvente es H_2O que está presente en una cantidad estequiométrica definida e incluye, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos, dihidratos y trihidratos.

10

El término "mezcla" se refiere a los componentes combinados de la mezcla sin importar el estado de la fase de combinación (por ej., líquido o líquido/cristalino).

15

El término "siembra" se refiere a la adición de material cristalino a una solución o mezcla para iniciar la cristalización.

20

Algunas modalidades de la invención se refieren a la sal de clorhidrato de I-216, donde al menos un porcentaje particular en peso de la sal de clorhidrato es cristalino. En algunas modalidades, la sal de clorhidrato es sustancialmente cristalina. Los ejemplos de una sal de clorhidrato cristalina o sustancialmente cristalina incluyen una forma cristalina de

la sal de clorhidrato o una mezcla de diferentes formas cristalinas. Algunas modalidades de la invención se refieren a una sal de clorhidrato, donde al menos un porcentaje particular en peso de la sal de clorhidrato es cristalino.

5 Los porcentajes en peso particulares incluyen 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% y 99.9%.

Cuando un porcentaje en peso particular de la sal de clorhidrato es cristalino, el resto de la sal de clorhidrato
10 es la forma amorfa de la sal de clorhidrato.

Algunas modalidades de la invención se refieren a la sal de clorhidrato de I-216 como una forma cristalina, o como una forma sustancialmente cristalina. La forma cristalina puede ser un porcentaje en peso particular de la sal de clorhidrato
15 cristalina. Los porcentajes en peso particulares incluyen 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% y 99.9%. Cuando un porcentaje en peso particular de la sal de clorhidrato es una forma cristalina designada, el resto de la
20 sal de clorhidrato es alguna combinación de la forma amorfa de la sal de clorhidrato y una o más formas cristalinas de la sal de clorhidrato excluyendo la forma cristalina designada. En algunas modalidades, la sal de clorhidrato es al menos 90% en peso de una forma cristalina. En algunas modalidades, la

sal de clorhidrato es al menos 95% en peso de una forma cristalina. En algunas modalidades, la sal de clorhidrato es al menos 80% en peso de una forma cristalina. En algunas modalidades, la sal de clorhidrato es al menos 85% en peso de una forma cristalina.

A menos que se especifique lo contrario, cuando se identifica una forma cristalina de la sal de clorhidrato usando uno o más picos de XRPD dados como ángulos 2θ , se entiende que cada uno de los valores 2θ significa el valor dado ± 0.2 grados.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, cuando se identifica una forma cristalina de la sal de clorhidrato usando una o más temperaturas de un perfil DSC (por ej., inicio de transición endotérmica, fundición, etc.) se entiende que cada uno de los valores de temperatura significa el valor dado ± 2 °C.

FORMAS DE ESTADO SÓLIDO

En la presente se proporciona una variedad de información de caracterización para describir la forma cristalina 1 (Forma 1) de la sal de clorhidrato de **I-216**.

La Figura 4 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma I de la sal de clorhidrato de **I-216**

obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 4 incluyen los enumerados en la Tabla 4.

Tabla 4

5

10

15

20

Ángulo 2-Theta °	% Intensidad
4.491	63.1
7.506	58.9
8.89	24.7
9.847	41.6
13.274	29.2
14.418	59.1
14.613	58
15.176	100
15.874	58.1
17.012	16.7
17.205	42.1
17.847	28.4
18.241	32.2
18.49	21.7
19.177	33.9
19.454	53.6
20.045	35.4
21.31	67.6
21.771	83.5

5

10

15

22.206	34.2
22.35	55.6
22.707	58.9
23.045	27.4
23.528	34.4
24.032	69.3
24.803	53.6
25.654	41.1
26.407	40.9
26.694	34.5
26.932	33.1
27.978	17
28.36	16.7
29.066	21.4

En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 15.2° , 21.3° , 21.8° y 24.0° . En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 7.5° , 14.4° , 14.6° , 15.2° , 15.9° , 19.5° , 21.3° , 21.8° , 22.4° , 22.7° , 24.0° y 24.8° . En algunas

modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 7.5° , 8.9° , 9.8° , 13.3° , 14.4° , 14.6° , 15.2° , 15.9° , 17.2° , 19.5° , 20.0° , 21.3° , 21.8° , 22.4° , 22.7° , 24.0° , 24.8° , 25.7° y 26.4° . En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 4.

En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 10.7° , 16.8° , 17.3° y 19.5° con respecto al pico de referencia. El término "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD que un experto en la técnica considera que informa la forma polimórfica del material, es decir, se diferencia del ruido del instrumento. "Relativo" significa que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 4.4° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 15.1° , 21.2° , 21.7° y 23.9° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 4.5° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 15.2° , 21.3° , 21.8° y 24.0° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 4.6° , los picos relativos

tendrán ángulos 2θ de 15.3° , 21.4° , 21.9° y 24.1° ; etc. En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en los ángulos 2θ de 3.0° , 9.9° , 10.1° , 10.7° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 17.3° , 17.9° , 18.2° , 19.5° y 20.3° con respecto al pico de referencia. En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 3.0° , 4.4° , 5.3° , 8.8° , 9.9° , 10.1° , 10.7° , 11.4° , 12.7° , 15.0° , 15.5° , 16.8° , 17.3° , 17.9° , 18.2° , 19.5° , 20.3° , 21.2° y 21.9° con respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considera que informa la forma polimórfica del material puede servir como pico de referencia y entonces se pueden calcular los picos relativos. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 24.0° , entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -19.5° , -8.8° , -2.7° y -2.2° con respecto al pico de referencia. La Figura 5 muestra un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma I. El termograma de DSC grafica el flujo de calor como una función de temperatura de una muestra, el cambio en la velocidad de temperatura es de alrededor de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. En algunas modalidades, la Forma I se caracteriza por un patrón de DSC sustancialmente como el que se muestra en la Figura 5.

La Figura 5 muestra un evento de endotermia con un inicio de alrededor de 129.8 °C y un pico en alrededor de 135.6 °C que corresponde a la pérdida de agua acoplada a la fusión. También se observa una endotermia amplia con un inicio a
5 alrededor de 181.6 °C y un pico a alrededor de 195.5 °C y una endotermia aguda con un inicio a alrededor de 275.3 °C y un pico a alrededor de 275.5 °C.

La Figura 6 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma I de la sal de clorhidrato de
10 **I-216**. El termograma de TGA grafica la pérdida de peso porcentual de la muestra como una función de temperatura, el cambio en la velocidad de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. La Figura 6 muestra aproximadamente 3.7 % de pérdida de peso entre 100 °C y 150 °C, lo que sugiere que la **Forma I**
15 **de HCl de I-216** es un monohidrato. En algunas modalidades, la **Forma I de HCl de I-216** se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como el que se muestra en la Figura 6. Las mediciones de Karl Fischer muestran un contenido de agua de alrededor de 3.5%, lo que sugiere además que la pérdida de
20 peso que se ve en el perfil de TGA se debe a la pérdida de agua, lo que indica que la Forma I es un monohidrato.

La Figura 10 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma II de la sal de clorhidrato de **I-216**

obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 10 incluyen los enumerados en la Tabla 5.

Tabla 5

Ángulo 2-Theta °	% Intensidad
3.261	8.4
4.269	24.9
6.85	5.1
8.693	81.3
11.1	2.6
11.252	3.8
12.426	18.4
13.115	3.3
13.522	3.6
14.529	13
15.176	37.4
15.708	100
16.574	6.9
17.253	11.3
18.202	12
18.495	11.8
19.579	37.2

5

10

20.014	27.6
20.813	20.1
22.004	18.4
22.456	23
23.128	29
24.234	50.4
24.728	18
25.737	16.5
28.163	9.6
29.403	11

En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 8.7° , 15.2° , 15.7° , 19.6° y 24.2° . En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.3° , 8.7° , 15.2° , 15.7° , 19.6° , 20.0° , 20.8° , 22.5° , 23.1° y 24.2° . En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.3° , 8.7° , 12.4° , 14.5° , 15.2° , 15.7° , 17.3° , 18.2° , 18.5° , 19.6° , 20.0° , 20.8° , 22.0° , 22.5° , 23.1° , 24.2° , 24.7° , 25.7° , 28.2° y 29.4° . En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como el que se muestra en la Figura 10.

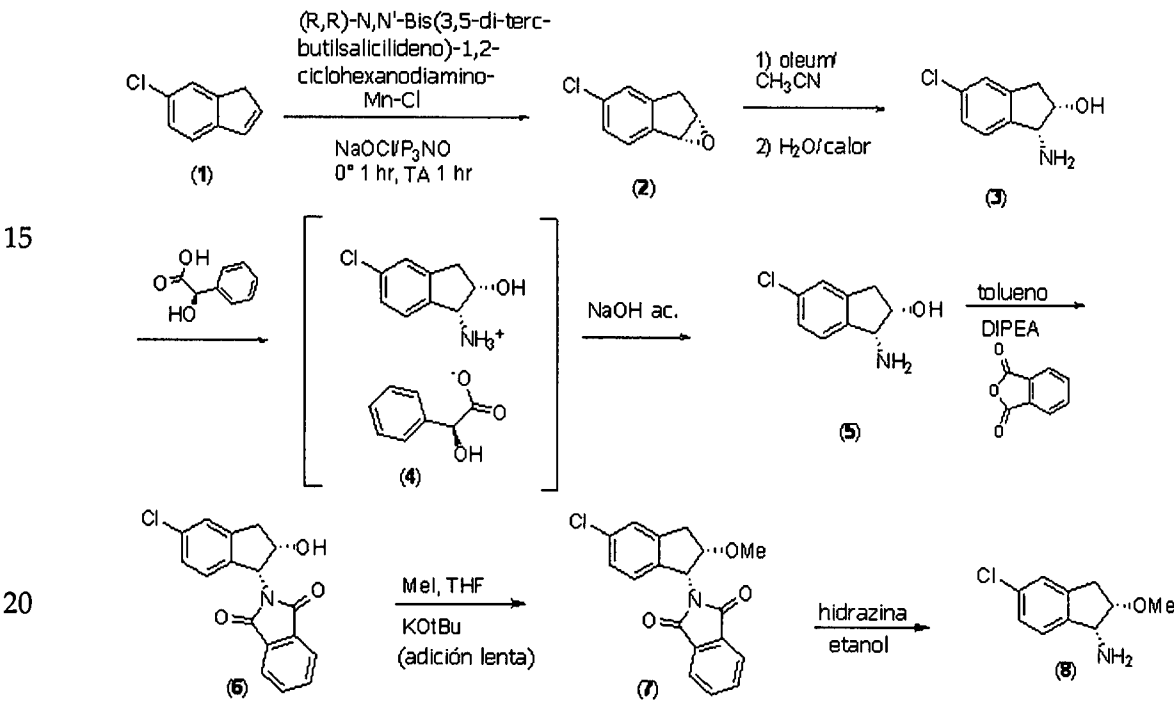
En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $8.7 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 6.5°, 7.0°, 10.9° y 15.5° con respecto al pico de referencia. Los términos "pico de referencia" y "relativo" tienen el mismo significado que se describió anteriormente. En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $8.7 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de -4.4°, 6.5°, 7.0°, 10.9°, 11.3°, 12.1°, 13.8°, 14.4°, y 15.5°, con respecto al pico de referencia. En algunas modalidades, la Forma II se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $8.7 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de -4.4°, 3.7°, 5.8°, 6.5°, 7.0°, 8.6°, 9.5°, 9.8°, 10.9°, 11.3°, 13.3°, 13.8°, 14.4°, 15.5°, 16.0°, 17.0°, 19.5° y 20.7° con respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considera que informan la forma polimórfica del material puede servir como pico de referencia y entonces se pueden calcular los picos relativos. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 24.2° , entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -15.5° , -9.0° , -8.5° y -4.6° con respecto al pico de referencia.

MÉTODOS SINTÉTICOS

El compuesto **I-216** se puede preparar por métodos conocidos por un experto en la técnica y/o mediante referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos que siguen. Los ejemplos de rutas sintéticas se establecen en los Esquemas 1-4 a continuación y en los Ejemplos que siguen.

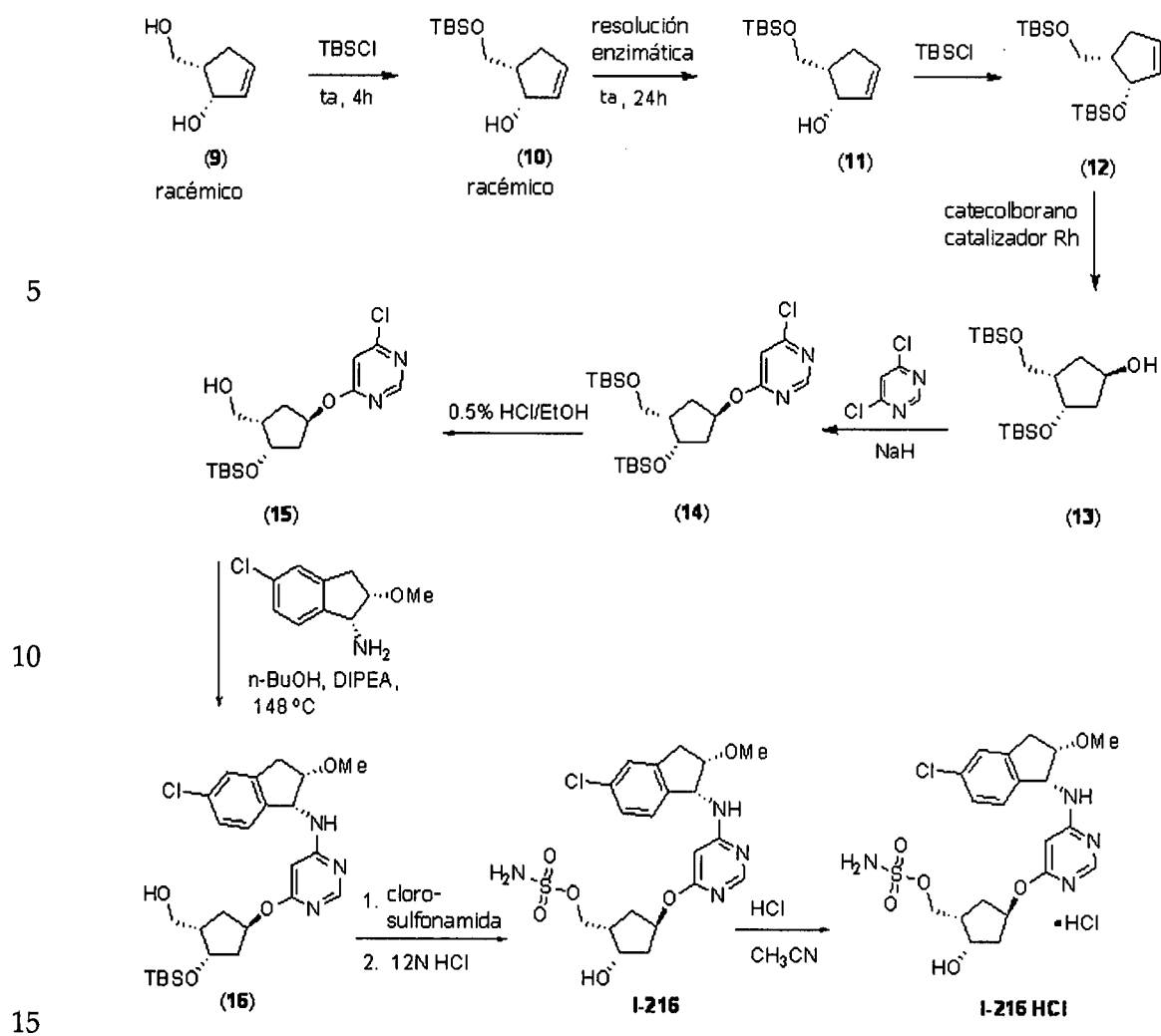
Esquema 1

[001]



El Esquema 1 describe la síntesis de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxiindan-1-amina (**8**) que se ejemplifica adicionalmente en el Ejemplo 1 a continuación. 6-cloro-1H-indeno (**1**) se epoxidó usando el catalizador Jacobsen para dar oxireno (**2**) que se trató con ácido sulfúrico humeante en acetonitrilo lo que llevó, luego de la adición de agua y calentamiento, a rel-(1R,2S)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (**3**). Rel-(1R,2S)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (**3**) se resolvió quiralmente usando ácido D-(-)-mandélico para dar (1R,2S)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (**5**) luego de la remoción del auxiliar quiral. La protección de la amina primaria en (**5**) se logró usando anhídrido ftálico, lo que lleva al compuesto (**6**). La metilación del grupo hidroxilo con yoduro de metilo llevó al compuesto (**7**), que se desprotegió posteriormente con hidrazina para dar la (1R,2S)-5-cloro-2-metoxiindan-1-amina (**8**) deseada.

Esquema 2



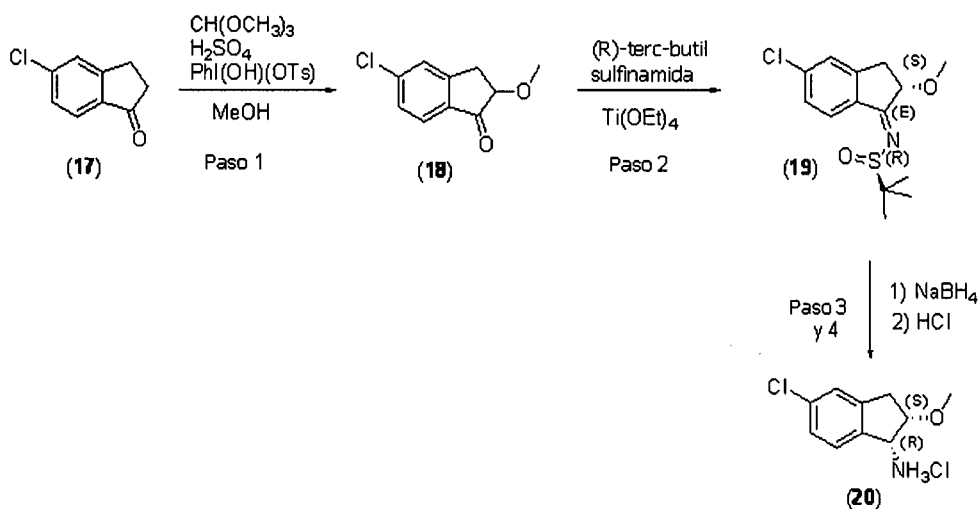
El Esquema 2 muestra la síntesis de la Forma 1 de HCl de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo que se ejemplifica adicionalmente en el Ejemplo 2 a continuación. El alcohol primario de (9) racémico se protegió como el éter de terc-butildimetilsililo para dar el compuesto (10) que se resolvió enzimáticamente usando *Candida Antartica* en resina acrílica para dar el

compuesto (11) con un exceso enantiomérico mayor a 99%. El alcohol secundario en (11) se protegió luego como su éter de terc-butildimetilsililo para proporcionar (12). El compuesto (12) se trató con catecolborano en presencia de catalizador de Wilkinson para proporcionar (13) que se hizo reaccionar adicionalmente con 4,6-

dicloropirimidina para proporcionar el compuesto (14). El alcohol primario de (14) se desprotegió selectivamente y luego la porción de indano de la molécula se instaló mediante reacción de (15) con (1R,2S)- 5-cloro-2-metoxiindan-1-amina (8) para proporcionar el compuesto (16). **I-216** se preparó mediante la reacción del compuesto (16) con clorosulfonamida, seguido de la desprotección del alcohol secundario en condiciones ácidas. **I-216** se trató con ácido clorhídrico en acetonitrilo para proporcionar la Forma I de la sal de clorhidrato de **I-216**.

Esquema 3

5

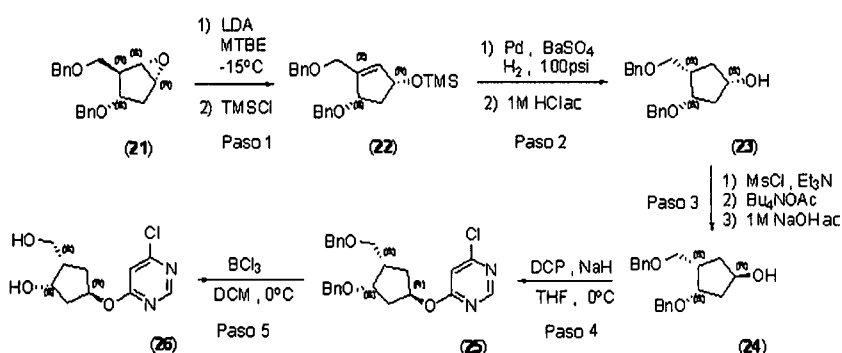


10 El Esquema 3 describe la preparación de clorhidrato de
 (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (20)
 que se ejemplifica adicionalmente en el Ejemplo 4 a
 continuación. 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (17) se hizo
 reaccionar con trimetilortoformato en condiciones ácidas,
 15 seguido del tratamiento con el reactivo de Koser
 [PhI(OH)(OTs)] para dar 5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-
 inden-1-ona (18). La indenona se trató con sulfinamida de
 (R)-terc-butilo en presencia de tetraetóxido de titanio para
 proporcionar la sulfinamida correspondiente (19). La reacción
 20 se dejó proceder hasta que se pudo detectar menos de 5% del
 diastereoisómero no deseado por HPLC. La sulfinamida bruta se
 redujo usando NaBH₄ para proporcionar la amina primaria que
 se trató con ácido clorhídrico para proporcionar clorhidrato

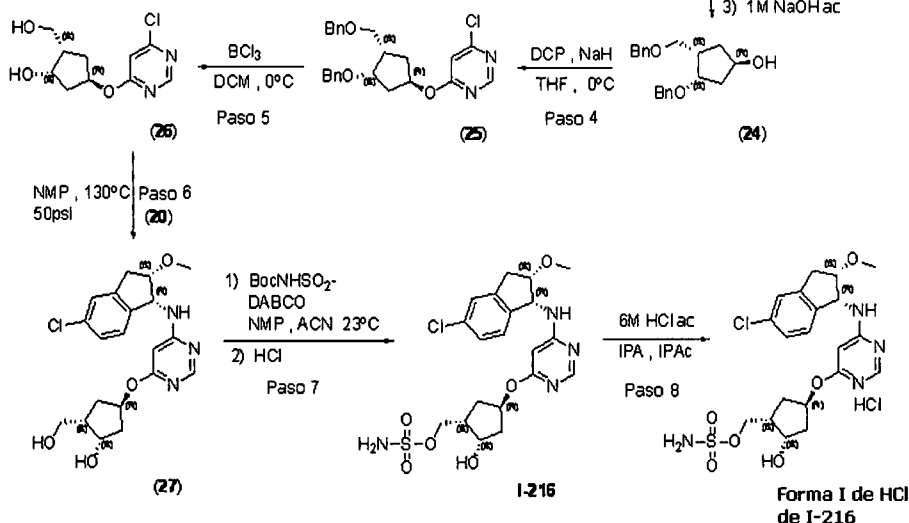
de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (20).

Esquema 4

5



10



15

El Esquema 4 muestra una vía para la preparación de la Forma I de sal de clorhidrato de I-216 que se ejemplifica adicionalmente en el Ejemplo 5 a continuación. Al epóxido en (1S,2R,3S,5R)-3-(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (21) se le abrió el anillo mediante tratamiento con diisopropilamida de litio y el anión resultante se atrapó mediante tratamiento con trimetilsililcloruro para proporcionar (22). El doble enlace se redujo usando hidrógeno y un catalizador de Pd/BaSO₄ y el

20

grupo protector de trimetilsililo se retiró para proporcionar el alcohol secundario (23). El alcohol secundario (23) se mesiló y luego se trató con acetato de tetrabutilamonio seguido de hidróxido de sodio para proporcionar (24) que se
5 hizo reaccionar con hidruro de sodio y 4,6-dicloropirimidina para proporcionar el intermedio (25). La remoción de los grupos protectores de bencilo usando tricloruro de boro para proporcionar (26) seguido de la reacción con clorhidrato de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (20) a
10 130 °C y 50 psi llevó a la formación de sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino) pirimidin-4-iloxi)-2-hidrox ciclopentil)metilo (27). El alcohol primario en el compuesto (27) se sulfamató para proporcionar I-216. La Forma
15 I de la sal de clorhidrato de I-216 se generó mediante el tratamiento de I-216 en alcohol isopropilo con ácido clorhídrico 6M seguido de la adición de acetato de isopropilo como un antisolvente.

20 USOS

Las entidades químicas de esta invención son inhibidores útiles de la actividad de la enzima El. En particular, las entidades químicas se diseñan para ser inhibidores de NAE. Los inhibidores pretenden incluir entidades químicas que

reducen los efectos promotores de las enzimas E1 en la conjugación de ubl (en particular, Nedd8) a las proteínas diana (por ej., reducción de ubiquitinación, neddilación), reducen la señalización intracelular mediada por la conjugación de ubl (en particular, Nedd8) y/o reducen la proteólisis mediada por la conjugación de ubl (en particular, Nedd8) (por ej., inhibición de proteólisis y ubiquitinación dependiente de culina (por ej., la vía de proteasoma de ubiquitina)). Por lo tanto, las entidades químicas de esta invención se pueden someter a ensayo para determinar su capacidad de inhibir la enzima E1 in vitro o in vivo o en células o modelos de animales de acuerdo con métodos que se proporcionan en mayor detalle en la presente, o métodos conocidos en la técnica. Las entidades químicas se pueden evaluar para determinar su capacidad de unir o mediar la actividad de la enzima E1 directamente. De manera alternativa, la actividad de las entidades químicas se puede evaluar mediante ensayos celulares indirectos o ensayos que miden los efectos corriente abajo de la activación de E1 para evaluar la inhibición de los efectos corriente abajo de la inhibición de E1 (por ej., inhibición de la proteólisis y ubiquitinación dependiente de culina). Por ejemplo, la actividad se puede evaluar mediante la detección de sustratos conjugados con ubl (por ej., E2 conjugada con ubl, proteínas

culina neddiladas, sustratos ubiquitinados); detección de estabilización de sustrato de proteína corriente abajo (por ej., estabilización de p27, estabilización de I κ B); detección de la inhibición de la actividad de UPP; detección de los efectos corriente abajo de la inhibición de la proteína El y estabilización de sustrato (por ej., ensayos indicadores, por ej., ensayos indicadores de NF κ B, ensayos indicadores de p27). Los ensayos para evaluar las actividades se describen a continuación en la sección Experimental y/o se conocen en la técnica.

Se comprenderá que las entidades químicas de esta invención se pueden derivar en grupos funcionales para proporcionar derivados de profármacos que son capaces de convertirse nuevamente en las entidades químicas originales in vivo. Los ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles. Más específicamente, el profármaco de la entidad química de esta invención es un carbamato o una amida del grupo -NH- de la entidad química o un éter o éster del grupo -OH de la entidad química.

Tales profármacos de carbamato del grupo -NH- de la entidad química incluyen los siguientes carbamatos: 9-fluorenilmétilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmétilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmétilo, 17-tetrabenzo[a, c, g, i]

fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, benz[f]inden-3-ilmetilo, 2,7,di-terc-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, 1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-2-ilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 5 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-terc-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'-y 4'-piridil)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilo, N-2-10 pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamida)etilo, terc-butil, 1-adamantilo, 2-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 3-(3'-piridil)prop-2-enilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, para-15 metoxibencilo, para-nitrobencilo, para-bromobencilo, para-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo, fenotiazinil-(10)-carbonilo, N'-para-toluensulfonilaminocarbonilo y N'-fenilaminotiocarbonilo.

20

Tales profármacos de amida del grupo -NH- de la entidad química incluyen las siguientes amidas: N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-4-pentenoilo, N-

picolinoilo, N-3-piridilcarboxamido, N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo y N-para-fenilbenzoilo.

Tales profármacos de éteres del grupo -OH de la entidad
5 química incluyen los siguientes éteres: metilo, metoximetilo, metiltiometilo, (fenildimetilsilil) metoximetilo, benciloximetilo, para-metoxibenciloximetilo, para-nitrobenciloximetilo, orto-nitrobenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, terc-butoximetilo, 4-
10 penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, tetrahidropiraniilo, 3-bromotetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, 1-metoxiciclohexilo,
15 4-metoxitetrahidropiraniilo, 4-metoxitetrahidrotiopiraniilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuraniilo, tetrahidrotiofuraniilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8,-
20 trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi) etilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2,-tricloroetilo, 1,1-dianisil-2,2,2,-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-

fenilisopropilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-
 (fenilselenil)etilo, terc-butilo, alilo, propargilo, para-
 clorofenil, para-metoxifenil, para-nitrofenilo, 2,4-
 dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil)fenilo,
 5 bencilo, para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, orto-
 nitrobencilo, para-nitrobencilo, para-halobencilo, 2,6-
 diclorobencilo, para-cianobencilo, para-fenilbencilo, 2,6-
 difluorobencilo, para-acilaminobencilo, para-azidobencilo, 4-
 azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, para-
 10 (metilsulfinil)bencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-
 metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 1-pirenilmetilo,
 difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobencidrido, 5-dibenzosuberilo,
 trifenilmetilo, alfa-naftildifenilmetilo, para-
 metoxifenildifenilmetilo, di(para-metoxifenil)fenilmetilo,
 15 tri(para-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)
 fenildifenilmetilo, 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimidofenil
)metilo, 4,4',4''-tri(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4''-
 tri(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3''-[N-
 (imidazolilmetil)trilito, 4,4'-dimetoxi-3''[N-
 20 imidazoliletil]carbamoil]trilito, 1.1-bis(4-metoxifenil)-1'-
 pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-
 4,4''-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-
 fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, *S,S*-dióxido de
 bencisotiazolilo, trimetilsililo, triethilsililo,

triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo,
diethylisopropilsililo, dimetilhexilsililo, terc-
butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo,
tri-para-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-
5 terc-butilmetilsililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-
hidroxistiril)dimetilsililo, (2-
hidroxistiril)diisopropilsililo, terc-butilmetoxifenilsililo
y terc-butoxidifenilsililo.

10 Tales profármacos de éster del grupo -OH de la entidad
química incluyen los siguientes ésteres: formato,
benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato,
tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato,
trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, para-
15 clorofenoxiacetato, fenilacetato, para-P-fenilacetato,
difenilacetato, nicotinato, 3-fenilpropionato, 4-pentenoato,
4-oxopentanoato, 4,4-(etilenditio)pentanoato, 5-[3-bis(4-
metoxifenil) hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-
adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, para-
20 fenilbenzoato y 2,4,6-trimetilbenzoato. Además, cualquier
equivalente fisiológicamente aceptable de las presentes
entidades químicas, similar al éter metabólicamente lábil,
ésteres del grupo -OH o carbamatos o amidas del grupo -NH-,
que son capaces de producir las entidades químicas originales

descritas en la presente in vivo, se encuentran dentro del alcance de esta invención. Véase, por ej., Greene and Wuts, Protective Groups en Organic Synthesis, 3ª Ed. John Wiley & Sons, Inc. (1999).

5

Algunas modalidades de esta invención se refieren a una composición que comprende una entidad química de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Algunas modalidades de esta invención se refieren a una composición
10 que comprende un profármaco de una entidad química de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Si una sal farmacéuticamente aceptable es la entidad química de la invención que se utiliza en estas
15 composiciones, las sales se derivan preferentemente de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Para ver reseñas de sales adecuadas, véase, por ejemplo, Berge et ál, *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19 (1977) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams &
20 Wilkins (2000) ("*Remington's*").

Los ejemplos de sales de adición de ácidos adecuadas incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato,

citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 5 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

10

Las sales de adición de bases adecuadas incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como 15 sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina; y sales con amino ácidos tales como arginina, lisina, etc.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo 20 inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo, sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales

como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera se obtienen productos solubles o dispersables en agua y aceite.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma adecuada para la administración a un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. El término "portador farmacéuticamente aceptable" se utiliza en la presente para
10 referirse a un material que es compatible con el sujeto receptor, y es adecuado para la administración de un agente activo al sitio diana sin interrumpir la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si los hubiera, asociados con el portador, preferentemente corresponden a una
15 relación riesgo/beneficio razonable para el uso pretendido del agente activo. En la técnica se conocen muchos portadores farmacéuticamente aceptables de estos. Véase, por ej., *Remington's; Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª Ed., R.C. Rowe et ál. (eds.), Pharmaceutical Press (2009).

20

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar por métodos conocidos en la técnica tales como granulación, mezclado, disolución, encapsulación, liofilización o procesos de emulsificación convencionales,

68
68

entre otros. Las composiciones se pueden producir en distintas formas, incluyendo gránulos, precipitados o partículas, polvos, incluyendo polvos liofilizados, secados por rotación o secados por aspersión, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden opcionalmente contener estabilizantes, modificadores del pH, tensoactivos, agentes solubilizantes, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de los mismos.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras, tales como fosfatos o carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parciales de ácidos grasas vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno de disodio, fosfato de hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros bloqueadores de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

De acuerdo con una modalidad preferida, las composiciones de esta invención se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la presente
5 invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante atomización por inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral", tal como se utiliza en la presente, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea,
10 intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intrarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intravenosa o subcutánea. Las formulaciones de la invención se pueden
15 diseñar para que sean de corta duración, de liberación rápida o de larga duración. Adicionalmente, los compuestos se pueden administrar en medios locales en vez de sistémicos, tales como la administración en el lugar del tumor (por ej., mediante inyección).

20 Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas usando un líquido, tal como un aceite, agua, un alcohol y combinaciones de los mismos. Se pueden incluir agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas. Se pueden agregar tensoactivos, agentes de

suspensión o agentes emulsionantes farmacéuticamente adecuados, para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de
5 maíz y aceite de oliva. La preparación de suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones de suspensión pueden incluir alcoholes, tales como etanol,
10 alcohol isopropilo, alcohol hexadecilo, glicerol y propilenglicol. Los ésteres, tales como poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y vaselina, y agua, también pueden usarse en formulaciones de suspensión.

15 Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte empleando agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados. La preparación
20 inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución

de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o 5 diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones 10 polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que 15 incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos usualmente empleados, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas farmacéuticamente aceptables u otras, 20 también pueden usarse a los efectos de formulación. Pueden formularse compuestos para administración parenteral por inyección tal como inyección de bolo o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o recipientes de multi dosis.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se
5 necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse determinados agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química activa se mezcla con
10 al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa microcristalina y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo,
15 carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar--agar, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, croscarmelosa, glicolato de almidón de sodio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico,
20 determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de soluciones tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes

tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, fumarato de estearilo de sodio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, dióxido de silicio y mezclas de los
5 mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores.

La entidad química activa también puede encontrarse en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se
10 expresó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cáscaras tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de
15 formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo se puede combinar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Como es habitual en la práctica, tales formas de dosificación también pueden comprender sustancias adicionales además de
20 diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para preparar comprimidos y otros auxiliares para preparar comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes

amortiguadores. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden presentar una composición por la que liberen el o los ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden emplear incluyen sustancias y ceras poliméricas.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden administrarse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se disuelva en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden administrarse en forma tópica, especialmente cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos a los que se accede fácilmente mediante aplicación tópica, lo que incluye enfermedades oculares, cutáneas o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica al tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase lo

anterior) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches tópicamente transdérmicos. Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el

5 componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsionante

10 y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral,

15 monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ésteres de cetil, cera, alcohol cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución

20 salina estéril isotónica con pH ajustado, o preferentemente como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos,

las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o
5 inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en el arte de las formulaciones farmacéuticas y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar
10 la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles en las aplicaciones terapéuticas que se refieren a trastornos tal como se describe en la presente
15 (por ej., trastornos de proliferación, por ej., cánceres, trastornos inflamatorios, neurodegenerativos). El término "sujeto", tal como se utiliza en la presente, significa un animal, preferentemente un mamífero y, más preferentemente, un humano. El término "paciente", tal como se usa en la
20 presente, significa un humano. Preferentemente, la composición se formula para la administración a un paciente o sujeto que tiene o que está en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición del trastorno relevante que se está tratando. Las composiciones farmacéuticas preferidas de

la invención son las que se formulan para administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química de la invención se encuentran dentro de los límites de la experimentación de rutina y por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender adicionalmente otro agente terapéutico. Preferentemente, dicho otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno, enfermedad o afección que se está tratando.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de la entidad química o composición suficiente, tras la administración de una dosis única o de múltiples dosis, de causar una disminución detectable en la actividad de la enzima El y/o la gravedad del trastorno o estado de enfermedad que se está tratando. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad suficiente como para tratar una célula, prolongar o prevenir la evolución del trastorno o estado de enfermedad que se está tratando (por ej., prevenir un crecimiento tumoral adicional de un cáncer, prevenir una respuesta inflamatoria adicional), mejorar,

mitigar o aliviar los síntomas de un sujeto del trastorno más allá de lo que se espera en la ausencia de tal tratamiento. La cantidad del inhibidor de la enzima El necesaria dependerá del compuesto particular de la composición dada, el tipo de

5 trastorno que se está tratando, la vía de administración y la cantidad de tiempo necesaria para tratar el trastorno. También se debería entender que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad de la

10 entidad química específica empleada, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, criterio del médico tratante y gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. En determinados aspectos

15 donde el inhibidor se administra en combinación con otro agente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención típicamente no superará la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el

20 único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional se encontrará en el intervalo de alrededor de 50% a alrededor de 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

En algunas modalidades, la invención se refiere a un método para inhibir o disminuir la actividad de la enzima E1 en una muestra que comprende poner en contacto la muestra con una entidad química de esta invención, o composición que
5 comprende una entidad química de la invención. La muestra, tal como se usa en la presente, incluye una muestra que comprende una enzima E1 purificada o parcialmente purificada, células cultivadas o extractos de cultivos celulares; células biopsiadas o fluido obtenido de un mamífero o extractos del
10 mismo y fluido corporal (por ej., sangre, suero, saliva, orina, heces, semen, lágrimas) o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de la enzima E1 en una muestra se puede realizar *in vitro* o *in vivo*, *in cellulo*, o *in situ*.

En algunas modalidades, la invención proporciona un
15 método para tratar un paciente que tiene un trastorno, un síntoma de un trastorno, que está en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición de un trastorno, que comprende administrar al paciente una entidad química o composición farmacéutica de acuerdo con la invención. El tratamiento
20 puede ser para curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, paliar, favorecer o afectar el trastorno, los síntomas del trastorno o la predisposición al trastorno. Si bien no se pretende limitarse por la teoría, se cree que el tratamiento causa la inhibición de crecimiento, ablación o

destrucción de una célula o tejido in vitro o in vivo o que de otro modo reduce la capacidad de una célula o tejido (por ej., una célula aberrante, un tejido enfermo) de mediar un trastorno, por ej., un trastorno tal como se describe en la presente (por ej., una enfermedad proliferativa, por ej., un cáncer, trastorno inflamatorio). Tal como se usa en la presente, "inhibir el crecimiento" o "inhibición de crecimiento" de una célula o tejido (por ej., una célula proliferativa, tejido tumoral) se refiere a ralentizar, interrumpir, detener o parar su crecimiento y metástasis y no necesariamente indica una eliminación total del crecimiento.

Las aplicaciones de enfermedad incluyen aquellos trastornos donde la inhibición de la actividad de la enzima El es perjudicial para la supervivencia y/o expansión de células o tejidos enfermos (por ej., células que son sensibles a la inhibición de El; la inhibición de la actividad de El altera los mecanismos de enfermedad; la reducción de la actividad de El estabiliza las proteínas que son inhibidores de mecanismos de enfermedad; la reducción de la actividad de El da como resultado la inhibición de proteínas que son activadores de mecanismos de enfermedad). Las aplicaciones de enfermedad también pretenden incluir cualquier trastorno, enfermedad o afección que requiere una actividad de culina y/o ubiquitinación eficaz, cuya actividad

se puede regular mediante la disminución en la actividad de la enzima E1 (por ej., actividad de NAE).

Por ejemplo, los métodos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos que implican la proliferación celular, incluyendo trastornos que requieren una vía de proteólisis y ubiquitinación dependiente de culina eficaz (por ej., la vía de proteasoma de ubiquitina) para el mantenimiento y/o evolución del estado de enfermedad. Los métodos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (por ej., activación de NFkB, activación de p27^{Kip}, activación de p21^{WAF/CIP1}, activación de p53) que se regulan por la actividad de E1 (por ej., actividad de NAE). Los trastornos relevantes incluyen trastornos proliferativos, más notablemente cánceres y trastornos inflamatorios (por ej., artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), osteoartritis, dermatosis (por ej., dermatitis atópica, psoriasis), trastornos proliferativos vasculares (por ej., aterosclerosis, restenosis), enfermedades autoinmunitarias, (por ej., esclerosis múltiple, rechazo de tejido u órgano)); así como inflamación asociada con la infección (por ej., respuestas inmunitarias), trastornos neurodegenerativos (por ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad

neuronal motora, dolor neuropático, trastornos de la repetición de triplete, astrocitoma y neurodegeneración como resultado de enfermedad hepática alcohólica), lesión isquémica (por ej., apoplejía) y caquexia (por ej., ruptura
5 acelerada de proteína muscular que acompaña diversos estados fisiológicos y patológicos (por ej., lesión nerviosa, ayuno, fiebre, acidosis, infección por VIH, aflicción por cáncer y determinadas endocrinopatías).

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la
10 invención son particularmente útiles para el tratamiento del cáncer. Tal como se usa en la presente, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por una proliferación celular no controlada o no regulada, una diferenciación celular disminuida, una capacidad inapropiada
15 de invadir el tejido circundante y/o una capacidad de establecer el nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye tumores sólidos y tumores de transmisión hemática. El término "cáncer" abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos
20 sanguíneos. El término "cáncer" abarca también cánceres primarios y metastásicos.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos de tumores sólidos que se pueden tratar por los métodos de la invención incluyen cáncer pancreático; cáncer

de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluyendo
 cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo;
 cáncer de próstata andrógeno dependiente y andrógeno
 independiente; cáncer renal, incluyendo, por ej., carcinoma
 5 celular renal metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de
 pulmón, incluyendo, por ej., cáncer pulmonar no microcítico
 (NSCLS), cáncer pulmonar microcítico, carcinoma
 bronquialveolar (BAC) y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de
 ovario, incluyendo, por ej., cáncer epitelial progresivo o
 10 peritoneal primario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer
 de esófago; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, por ej.,
 carcinoma de célula escamosa de la cabeza y cuello; melanoma;
 cáncer neuroendócrino, incluyendo tumores neuroendócrinos
 metastásicos; tumores cerebrales, incluyendo, por ej.,
 15 glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme
 en adultos y astrocitoma anaplástico en adultos; cáncer de
 hueso y sarcoma de tejidos blandos.

En algunas modalidades, el cáncer es una neoplasia
 hematológica. Los ejemplos de neoplasia hematológica incluyen
 20 leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica
 (CML), incluyendo CML acelerada y CML de fase de blastocitos
 (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia
 linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD);
 linfoma no Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular y

linfoma de célula de manto; linfoma de célula B; linfoma de célula T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), incluyendo anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T) y síndromes mieloproliferativos.

Dependiendo del trastorno o afección particular a ser tratada, en algunas modalidades, el inhibidor de enzima El de la invención se administra junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas modalidades, el o los agentes terapéuticos adicionales son los que se administran normalmente a los pacientes con el trastorno o afección que se está tratando. Tal como se utiliza en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar un trastorno o afección particular se conocen como "adecuados para el trastorno o afección que se está tratando".

El inhibidor de El de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una única forma de dosificación o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, al

mismo tiempo o luego de la administración del inhibidor de E1 de la invención.

En algunas modalidades, el inhibidor de la enzima E1 de la invención se administra junto con un agente terapéutico
5 que se selecciona de agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia apropiada para el tratamiento de trastornos proliferativos y cáncer. Los ejemplos de agentes citotóxicos adecuados para usarse en combinación con los inhibidores de enzima E1 de la invención incluyen: antimetabolitos,
10 incluyendo, por ej., capecitibina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/ leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, y metotrexato; inhibidores de topoisomerasa, incluyendo, por ej., etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecán,
15 irinotecán, doxorubicina y daunorubicina; alcaloides de la vinca, incluyendo, por ej., vincristina y vinblastina; taxanos, incluyendo, por ej., paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, incluyendo, por ej., cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antibióticos, incluyendo, por ej., actinomicina
20 D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina y doxorubicina liposomal pegilada; agentes alquilantes tales como melfalán, clorambucil, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina y ciclofosfamida,

incluyendo, por ej., CC-5013 y CC-4047; inhibidores de la proteína tirosina cinasa, incluyendo, por ej., mesilato de imatinib y gefitinib; inhibidores de proteasoma, incluyendo, por ej., bortezomib; talidomida y análogos relacionados; anticuerpos, incluyendo, por ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona y temozolomida.

Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la invención incluyen agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueadores TNF, Il-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunodepresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetil, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, y sulfasalazina; agentes antibacterianos y antivirales y agentes para el tratamiento de Alzheimer tales como donepezil, galantamina, memantina y rivastigmina.

Para que esta invención se entienda en su totalidad, se establecen los siguientes ejemplos preparativos y de ensayo. Estos ejemplos tienen un propósito únicamente ilustrativo y no deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención

EJEMPLOS

Abreviaturas

	AcOH	ácido acético
	ACN	acetonitrilo
5	DABCO	triethylendiamina
	DCM	diclorometano
	DCP	4,6-dicloropiimidina
	DEA	dietilamina
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyletilamina
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₂ O	dietiléter
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et ₃ N	triethylamina
15	FA	ácido fórmico
	H ₂ O	agua
	h	horas
	IPA	alcohol isopropilo
	IPAc	acetato de isopropilo
20	LC/MS	cromatografía líquida/espectro de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	MTBE	metil terc-butil éter
	MeOH	metanol
	min	minutos

MS	espectometría de masa
NMP	N-metil-2-pirrolidona
TA	temperatura ambiente
P ₃ NO	4-fenilpropilpiridina-N-óxido
5 TBS	terc-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo

10

Métodos generales

Difracción de Rayos X en polvo XRPD se realizó usando un difractómetro de rayos X Bruker AXS D8 Advance.

15 Aproximadamente 100 mg de muestra se descargaron suavemente en un platillo de muestra de cuarzo de 50 mm de diámetro para mediciones de polvo. La muestra se ejecutó como un análisis continuo de 2.9 a 29.6 °2θ usando ángulos acoplados bloqueados 2θ/θ. Cada intervalo de ángulo fue 0.05 °2θ y los

20 datos se recogieron durante 2 segundos. La muestra se ejecutó en condiciones ambientales y todos los análisis de datos se realizaron usando un software EVA versión 9.0.

Análisis térmico. Los eventos térmicos se analizaron usando calorimetría de barrido diferencial (DSC) y análisis

termogravimétrico (TGA). Los instrumentos TA DSC Q200 y TGA Q500 se usaron para todas las ejecuciones de muestras. Los termogramas se analizaron usando Thermal Advantage para software Q Series.

5 Calorimetría de barrido diferencial. La muestra (1-2 mg) se selló en un platillo de aluminio con tapa. La muestra se calentó a una velocidad de aumento de 10 °C/min de 25° a 400 °C, mientras que la purga de la muestra de nitrógeno se mantuvo constante en 50 mL/min.

10 Análisis termogravimétrico. La muestra (5-10 mg) se ejecutó en un platillo de platino abierto. La muestra se calentó a una velocidad de aumento de 10 °C/min hasta 400 °C, con una purga de la muestra de nitrógeno de 60 mL/min.

Ejemplo 1. Síntesis de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxiindan-1-amina
15 (8)

Paso 1: rel-(1aR,6aS)-4-cloro-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno (2).

A una solución en agitación de 4-fenipropilpiridina-N-óxido (278 mg, 1.31 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se
20 le agregó catalizador (R,R)-Jacobsen (237.0 mg, 0.3732 mmol) y una solución de hipoclorito de sodio (2.0 M en agua; 16 mL, 32 mmol) a 0 °C. La suspensión parda resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos, luego se agregó una solución de 6-cloro-1H-indeno (1) (2.81 g, 18.6 mmol) en cloruro de

metileno (20 mL) mediante jeringa con adición simultánea de hipoclorito de sodio adicional (2.0M en agua; 16 mL, 32 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante una hora, luego se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se tomó una alícuota y TLC en sílice (hexanos) mostró que todos los materiales de partida se consumieron. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavaron con solución salina, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron a presión reducida para dar un producto bruto que se solidificó al colocarse a alto vacío.

~3.7 g de rendimiento de un sólido pardo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.03 (dd, $J = 45.8, 18.2$ Hz, 2H).

Paso 2: rel-(1R,2S)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (**3**).

A una mezcla de ácido sulfúrico humeante a -40 °C (4.098 mL, 44.06 mmol) en acetonitrilo (30 mL, 500 mmol) se agregó gota a gota una suspensión de rel-(1aR,6aS)-4-cloro-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno (**2**) (2.94 g, 17.6 mmol) en acetonitrilo (70 mL) y hexano (40 mL). La mezcla bifásica luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora más, proporcionando una mezcla de color rojo

oxidado borroso. Se agregó cuidadosamente agua (30 mL) (todos los sólidos se disolvieron para proporcionar una solución parda rojiza) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos. Luego se agregó más agua (70 ml) y la reacción se
5 agitó durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se agregó agua (50 mL) a la reacción, se unió un cabezal de destilación, la mezcla se sometió a reflujo y se destiló hasta que la temperatura del cabezal alcanzó 100 °C. El cabezal de destilación se retiró y se
10 agregó un condensador de reflujo y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora para proporcionar una solución anaranjada transparente con algún sólido gomoso oscuro alrededor de los bordes. La reacción se enfrió un poco y luego la solución caliente se decantó fuera de la goma en un
15 matraz de fondo redondo de 500 ml. La solución se agitó y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se hizo básica (pH 12) mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de NaOH al 50%. Se agregó cloruro de metileno; la mezcla se agitó bien y luego se transfirió a un
20 embudo separador. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo repetidamente con más cloruro de metileno (hasta que el análisis TLC indicó que todo el producto se había extraído de la capa acuosa). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre

sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 2.53 g de producto bruto como un polvo pardo claro. LCMS: ácido fórmico, $[M + H^+ + Na^+] = 208$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.92 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.15 - 1.43 (s, 2H). HPLC quiral (columna Chiralpak AD 4.6X250 se eluyó con 95/5/0.1% hexano/EtOH/DEA a 2.0 ml/min - ejecución de 45 min) mostró un ee de 80%.

10 **Pasos 3 y 4:** Resolución quiral de (1R,2S)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (**5**).

A un matraz que contiene una solución de rel-(1R,2S)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (**3**) (2.53 g, 13.8 mmol) en metanol (100 mL) a reflujo se le agregó ácido D-(-)mandélico (2.09 g, 13.8 mmol) con agitación. Luego de someter a reflujo durante ~15 min se retiró el manto de calentamiento y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente con agitación. Los sólidos comenzaron a precipitarse ~15 minutos después de retirar la fuente de calor. La mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. La mezcla luego se filtró, se lavó con metanol (10 mL), luego éter dietílico (15 mL) y se secó al vacío para proporcionar 2.50 g de la sal intermedia. El filtrado se concentró hasta ~1/3 de volumen y se refrigeró durante la noche, tiempo durante el cual se precipitó más

producto. Nuevamente, la mezcla se filtró y lavó con metanol (7.5 mL), luego éter dietílico (10 mL) y se secó al vacío para proporcionar 0.60 g más de la sal intermedia. Se recogió un total de 3.1 g.

5 La sal intermedia se agitó en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y NaOH acuoso (0.2M, 60 ml)) hasta completar la disolución. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 mL 3 veces). Las
10 capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina hasta que los lavados fueron neutros, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron para proporcionar un sólido tostado claro. Se secó más hasta que el alto vacío proporcionó 1.42 g (56% de rendimiento) del compuesto del
15 título como un polvo tostado claro. Datos analíticos para el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.20 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 16.2, 4.9 Hz, 1H), 2.73 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H). HPLC
20 quiral (columna Chiralpak AD 4.6X250 se eluyó con 95/5/0.1% hexano/EtOH/DEA a 2.0 ml/min - ejecución de 45 min) mostró un ee de >99%.

Paso 5: 2-[(1R,2S)-5-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**6**).

En un matraz de fondo redondo de 1 L, se agregó N,N-diisopropiletilamina (15.2 mL, 0.0871 mol) a una suspensión de (1S,2R)-1-amino-5-cloroindan-2-ol (16.0 g, 0.0871 mol) y anhídrido ftálico (14.2 g, 0.0958 mol) en tolueno (473 mL, 4.44 mol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, punto en el cual se precipitó una gran cantidad de sólidos. El sólido, que fue el producto deseado, se filtró, se enjuagó con EtOAc y se recogió. El filtrado se enfrió hasta 0°C, se filtró y el sólido se enjuagó con EtOAc y se combinó con el primer lote. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con H₂O (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío. El sólido blancuzco resultante se suspendió en EtOAc, los grandes trozos se deshicieron con destrucción por ultrasonido y la suspensión se enfrió hasta 0°C. El sólido se filtró y se combinó con los dos lotes previos. El filtrado se concentró al vacío, y el sólido blanco resultante se suspendió una última vez en Et₂O (100 mL), se filtró y combinó con los tres lotes previos. El rendimiento total de todos los cuatro lotes de sólido fue 25.3 g (92%). LCMS: (FA) ES+ ión molecular 314, ionización

mayor 167; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.19 (dd, $J = 2.0, 8.1$, 1H), 5.52 (d, $J = 7.4$, 1H), 5.34 (d, $J = 5.2$, 1H), 4.64 (dt, $J = 6.9, 12.7$, 1H), 3.21 (dd, $J = 7.4, 16.1$, 1H), 3.02 (dd, $J = 6.1, 16.1$, 1H).

Paso 6: 2-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**7**)

A una solución de 2-[(1R,2S)-5-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (25.8 g, 0.0822 mol) en tetrahidrofurano (186 mL, 2.29 mol) se le agregó yoduro de metilo (20.5 mL, 0.329 mol) y la solución se agitó a 0 °C. A esta solución se le agregó 1.00 M de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (90.4 mL, 0.0904 mol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 0.1 N (250 mL) y se transfirió a un embudo separador que contiene EtOAc (600 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaOH 1N (100 mL 2 veces cada uno) y con salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar 2-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (25.8 g, 96%) que se usó sin purificación adicional en el próximo paso.

Paso 7: (1R,2S)-5-cloro-2-metoxiindan-1-amina (**8**)

A una suspensión de 2-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (**7**) (25.8 g, 0.0787 mol) en etanol (260 mL, 4.4 mol) se le agregó hidrazina (4.94 mL, 0.157 mol), y al matraz se le añadió un
5 condensador de reflujo y se calentó hasta temperatura de baño de 90 °C. Un precipitado comenzó a formarse luego de varios minutos de agitación y luego de 1 hora de calentamiento la mezcla se tornó una solución/sólido espeso. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los subproductos de
10 reacción de sólidos se filtraron y lavaron con CH₂Cl₂ (~300 mL). Los volátiles se retiraron del filtrado al vacío, y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (250 mL), punto en el cual los subproductos sólidos se retiraron nuevamente por filtración. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió
15 nuevamente en CH₂Cl₂ (~50 mL). Los subproductos sólidos se retiraron una última vez por filtración para proporcionar (1R,2S)-5-cloro-2-metoxindan-1-amina (15.5 g, 99%) como un sólido ceroso rojo/anaranjado. LCMS: (FA) ES+ ión molecular 198, ionización mayor 181; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.14 (d, *J* = 4.9, 1H), 3.89 (td, *J* = 2.8, 4.9, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.89 (ddd, *J* = 3.8, 16.4, 21.3, 2H), 2.04 (s, 2H). HPLC quiral (columna Chiralpak AD 4.6X250 se eluyó con 95/5/0.1% hexano/EtOH/DEA a 1.0 ml/min - ejecución de 30 min) mostró un ee de >99%.

Ejemplo 2. Síntesis de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]
amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (**I-216**)

5 **Paso 1:** rel-(1R,5R)-5-([terc-butil(dimetil)silil]
oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ol (**10**).

A una solución de rel-(1R,5R)-5-(hidroximetil)
ciclopent-2-en-1-ol (47.20 g, 0.4135 mol), N,N-
dimetilaminopiridina (2.52 g, 0.0207 mol) y 1H-imidazol
10 (30.97 g, 0.4549 mol) en cloruro de metileno (800 mL, 10 mol)
a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se le agregó cloruro
de terc-butildimetilsililo (28.0 g, 0.186 mol). La reacción
se agitó a 0°C durante 2.5 h en cuyo momento se agregó
cloruro de terc-butildimetilsililo (28.0 g, 0.186 mol). La
15 reacción se agitó durante 2 horas más. La reacción se
inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de
NaCl (200 mL) y agua (200 mL). Las capas se separaron y la
capa orgánica se lavó con agua (200 mL 3 veces) y salmuera
(200 mL 1 vez), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
20 concentraron al vacío. El material se usó sin purificación
adicional en el siguiente paso.

Paso 2: (1S,5S)-5-([terc-butil(dimetil)silil]
oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ol (**11**)

A una suspensión de rel-(1R,5R)-5-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi}metil)-ciclopent-2-en-1-ol (bruto (10) del paso anterior) y Candida Antarctica en resina acrílica (24.9 g; 10.800 unidades/g) en metil terc-butil éter (1500 mL, 10 mol) se le agregó éster etenilo del ácido acético (190 mL, 2.05 mol) y la reacción se agitó durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un aceite incoloro transparente (143 gramos) que se purificó por cromatografía en columna (1 kg de columna de gel de sílice, eluyente de 0-30% Et₂O:hexanos) para proporcionar el enantiómero deseado (1S,5S)-5-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ol (37.5 gramos, 79.5%). HPLC quiral; columna de 5 micrones Chiral Technologies Chiralpak AS RH (4.6X150 mm), eluyente - 55% (0.1% de ácido fórmico en 99:1 H₂O/CH₃CN), 45% (0.1% de ácido fórmico en 95:5 CH₃CN/H₂O) indicó un ee de >99%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.96 - 5.91 (m, 1H), 5.86 - 5.80 (m, 1H), 4.87 (dd, J = 2.3, 4.9, 1H), 3.87 (dd, J = 4.7, 10.1, 1H), 3.79 (dd, J = 7.7, 10.1, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.35 (ddt, J = 2.0, 8.4, 16.8, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). El enantiómero no deseado se aisló como el acetato correspondiente en 81.6% de rendimiento.

Paso 3: tert-butyl(((1S,2S)-2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)cyclopent-3-en-1-yl)methoxy)dimethylsilane (**12**)

En un matraz de dos cuellos de 2L secado al horno, enfriado bajo nitrógeno, a una solución de (1S,5S)-5-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)metil)ciclopent-2-en-1-ol (**11**) (98.07 g, 0.3864 mol) en cloruro de metileno (500 mL, 8 mol) se le agregó 1H-imidazol (31.57 g, 0.4637 mol). A la solución amarilla resultante se le agregó una solución de cloruro de terc-butildimetilsililo (58.2 g, 0.386 mol) en cloruro de metileno (300 mL, 5 mol) mediante un embudo de adición durante ~30 min. La mezcla se agitó de forma mecánica durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 mL) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (500 mL 2 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró al vacío para proporcionar tert-butyl(((1S,2S)-2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)cyclopent-3-en-1-yl)methoxy)dimethylsilane (143.3 g) como un residuo bruto que se usó sin purificación adicional.

Paso 4: (1R,3S,4S)-3-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)metil)cyclopentanol (**13**)

En un matraz de fondo redondo de 2 L, se destiló azeotrópicamente tert-butyl(((1S,2S)-2-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)cyclopent-3-en-1-yl)methoxy)dimethylsilane

(12) (12.08 g del residuo bruto) con tolueno tres veces, se
secó al vacío durante 30 minutos, y se disolvió en
tetrahidrofurano anhidro (402.7 mL) bajo una atmósfera de
argón. A la solución se le agregó catecolborano en
5 tetrahidrofurano (1.00 M, 88.1 mL, 0.0881 mol) gota a gota.
Luego se burbujeó argón durante 20 minutos para desoxigenar
la solución de reacción. Luego se agregó cloruro de
tris(trifenilfosfino)rodio(I) (3.26 g, 0.00352 mol), y la
reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente
10 bajo argón. A la reacción se le agregó 1.00 M de hidróxido de
sodio en agua (528.8 mL, 0.5288 mol), seguido de la adición
cuidadosa de solución de peróxido de hidrógeno (35 % en peso
en agua, 30.79 mL, 0.3525 mol), y la mezcla se agitó durante
4 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó
15 mediante la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (500 mL), las capas se
separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (300 mL 2
veces). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se
concentraron al vacío. El aceite pardo se purificó por
20 cromatografía en columna (eluyente 0% a 20% éter en hexanos)
para proporcionar (1R,3S,4S)-3-([terc-
butil(dimetil)silil]oxi)-4-([terc-butyl(di-metil)
silil]oxi)metil)ciclopentanol (7.78 g, rendimiento de 2 pasos
= 66%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (d, $J = 4.3$, 1H), 4.34

(td, $J = 2.7, 4.8, 1\text{H}$), 3.71 (dd, $J = 7.0, 10.0, 1\text{H}$), 3.53 (dd, $J = 7.0, 10.0, 1\text{H}$), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 2.6, 6.7, 13.9, 1\text{H}$), 1.85 (ddd, $J = 7.1, 10.3, 13.5, 1\text{H}$), 1.73 (dt, $J = 4.8, 13.9, 1\text{H}$), 1.63 (ddd, $J = 2.1, 7.9, 13.5, 1\text{H}$), 1.35 (s, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 9H).

Paso 5: 4-([(1R,3S,4S)-3-([terc -butil(dimetil) silil]oxi)-4-([terc -butil(dimetil)silil]oxi)metil) ciclopentil]oxi)-6-cloropirimidina (**14**)

Un matraz de fondo redondo de 50 mL secado a fuego se cargó con hidruro de sodio (0.322 g, 0.008 mol) y tetrahidrofurano (20 mL, 0.3 mol) y la suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión se le agregó gota a gota una solución de (1R,3S,4S)-3-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi)-4-([terc-butyl(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentanol (**13**) (1.45 g, 0.004 mol) en 0.5 mL THF a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, momento en el cual se le agregó 4,6-dicloropirimidina (0.659 g, 0.004 mol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa de NH_4Cl (25 mL) y se transfirió a un embudo separador. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

con terc-BuOMe (25 mL 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente 0-10% de EtoAC en hexanos) para proporcionar 4-
5 {[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butyl(dimetil)silil] oxi}-4-([terc-butyl(di-metil)silil]oxi)metil) ciclopentil]oxi}-6-cloropirimidina (1.75 g, 92% de rendimiento). LCMS: (FA) ES+ 473; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 0.7, 1H), 6.69 (d, J = 0.8, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 4.6, 6.8, 1H), 3.73 (dd, J = 7.0, 10.0, 1H), 3.57 (dd, J = 6.7, 9.9, 1H), 2.36 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.73 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.08 - 0.00 (m, 12H).

15 **Paso 6:** {(1S,2S,4R)-2-{[terc -butyl(dimetil)silil] oxi}-4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metanol (**15**)

En un matraz de fondo redondo de 2 L, se disolvió 4-
{[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butyl(dimetil)silil]-oxi}-4-([terc -butyl(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi}-6-
20 cloropirimidina (**14**) (20.5 g, 0.0433 mol en etanol (647.2 mL, 11.08 mol), y se enfrió hasta una temperatura interna de -45 °C. A este se agregó una solución preenfriada de (-20 °C) de 2% de HCl conc. en EtOH (326 mL, 0.0516 mol, preparado diluyendo 6.5 mL de HCl conc. en 319.5 mL de etanol). La

mezcla de reacción se calentó hasta $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (para evitar la acumulación de presión tras tapar el matraz), y luego se tapó y colocó en un freezer a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se dejó reposar a $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 18 horas. La reacción se inactivó con

5 carbonato de sodio (13.78 g, 0.1300 mol) (~3 equiv con relación a HCl) como una solución en agua (40 mL, 2 mol). Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (750 mL). Los sólidos se filtraron y separaron y los volátiles se retiraron del filtrado al vacío.

10 La mezcla acuosa resultante se diluyó con EtOAc (500 mL) y agua (200 mL) y se transfirió a un embudo separador. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 250 mL 2 veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron al vacío. El residuo

15 bruto se purificó por cromatografía en columna (aplicada a la columna con ~50 mL de CH_2Cl_2 , columna de 400 g, eluyente 0-40% de EtOAc:hexanos sobre 40 min para proporcionar {(1S,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metanol (11.2 g, 72%). LCMS: (FA) ES+ 359; ^1H

20 NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.56 (app d, $J = 0.6$, 1H), 6.70 (app d, $J = 0.8$, 1H), 5.62 - 5.54 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 5.6$, 10.9, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.70 (ddd, $J = 6.0$, 7.6, 11.3, 1H), 2.48 (dd, $J = 4.6$, 7.6, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.23 (ddd, $J = 6.3$, 9.8, 14.2, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 1.89

(ddd, $J = 1.9, 8.0, 14.3, 1\text{H}$), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H).

Paso 7: {(1S,2S,4R)-2-{{terc-butil(dimetil)silil] oxi}-
5 4-[(6-{{(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metanol (**16**)

A una solución de {(1S,2S,4R)-2-{{terc-butil
(dimetil)silil]oxi}-4-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]
ciclopentil}metanol (**15**) (11.2 g, 0.0312 mol) y N,5-dicloro-
10 2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (9.00 g, 0.0384 mol) en
1-butanol (99.2 mL, 1.09 mol), en un recipiente de reacción
sellable de 350 mL, se le agregó trietilamina (21.7 mL, 0.156
mol). El recipiente se selló y luego se calentó con agitación
hasta 148°C en un baño de aceite durante 72 horas. El
15 recipiente se enfrió hasta temperatura ambiente y los
volátiles se retiraron al vacío y se agregó Et₂O (200 mL) al
residuo resultante. Los sólidos se homogeneizaron por
destrucción por ultrasonido, se filtraron y enjuagaron con
Et₂O (50 mL). Al filtrado se le agregó Celite® (100 mL) y los
20 volátiles se retiraron al vacío. El producto absorbido en
Celite® se agregó a un cartucho de carga seca y se purificó
mediante cromatografía en columna (columna de 400 g, eluyente
0-80% de EtOAc:hexanos sobre 80 min) para proporcionar
{(1S,2S,4R)-2-{{terc -butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(6-

{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il) oxi]ciclopentil}metanol (11.5 g, 71%). LCMS: (FA) ES+ 520; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.45 (dt, J = 2.9, 5.8, 2H), 4.57 (dd, J = 5.9, 11.2, 1H), 4.19 (td, J = 1.3, 4.7, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.10 (d, J = 16.6, 1H), 2.97 (dd, J = 4.5, 16.7, 1H), 2.58 (dd, J = 4.8, 7.4, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 3H), 1.90 (dd, J = 8.0, 14.2, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H).

Paso 8: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (**I-216**)

A una solución de {(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-{[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metanol (**16**) (11.5 g, 0.0221 mol) en N,N-dimetilacetamida (160 mL, 1.7 mol) se le agregó clorosulfonamida (6.64 g, 0.0575 mol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0 °C, momento en el cual se agregó ácido clorhídrico 12 M (90 mL, 1.1 mol) gota a gota mediante un embudo de adición durante 25 min, manteniendo la temperatura de reacción

interna por debajo de 50 °C. Una vez que se completa la
adición, el baño de enfriamiento se retira y la reacción se
deja calentar hasta temperatura ambiente con agitación
durante 2 horas. La reacción luego se inactiva cuidadosamente
5 mediante la adición cuidadosa de una suspensión de carbonato
de sodio (70.30 g, 0.6633 mol) en agua (200.0 mL, 11.10 mol).
La suspensión resultante se filtró y los sólidos se
enjuagaron con EtOAc (3 enjuagues, total - 800 mL). Los
sólidos se separaron, y el filtrado se transfirió a un embudo
10 separador y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo
3 veces con EtOAc (2000 mL de EtOAc total) y las capas
orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante
cromatografía en columna (aplicado con CH₂Cl₂, columna de 400
15 g, eluyente 0-10% de MeOH:CH₂Cl₂ durante 80 min luego 10% de
MeOH: CH₂Cl₂ durante 20 min) para proporcionar sulfamato de
{(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-
inden-1-il]amino} pirimidin-4-il)oxi]-2-
hidroxiciclopentil}metilo (10.3 g, 96%). LCMS: (FA) ES+ 485;
20 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 -
7.13 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.52 (d, J = 32.8, 1H), 5.34 (s,
1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 7.5, 9.8, 1H), 4.22
(td, J = 2.5, 5.0, 1H), 4.16 (dd, J = 7.3, 9.8, 1H), 3.34 (s,
4H), 3.10 (dd, J = 2.1, 16.6, 1H), 3.02 (dd, J = 4.8, 16.6,

1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.28 (ddd, $J = 2.2, 6.9, 14.8$, 1H),
2.12 - 1.90 (m, 4H).

Paso 9: sal de HCl de sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-
5 {[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]
amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (**Forma
I de HCl de I-216**)

Se colocó sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-5-
cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-
10 il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216) (24.1 g, 0.0497
mol) en un matraz de fondo redondo de 500-ml equipado con una
barra de agitación. Se agregó acetonitrilo (500 mL) con
agitación. La mezcla se destruyó por ultrasonido durante un
minuto y luego se agitó a temperatura ambiente bajo una
15 atmósfera de nitrógeno durante 1 hora para asegurarse que el
sólido estuviera totalmente dispersado. Se agregó ácido
clorhídrico acuoso (6.0M, 9.15 mL, 0.0549 mol) en una
corriente lenta, la solución se tornó más suelta pero no
ocurrió una solución total. La mezcla se sembró con algunos
20 cristales de la sal de HCl de I-216 previamente preparada
(preparado tal como se describe en el Ejemplo 3 a
continuación) y la mezcla se destruyó por ultrasonido durante
1 minuto, luego se agitó a temperatura ambiente bajo una
atmósfera de nitrógeno durante 2 horas; la mezcla se tornó

algo espesa durante este tiempo mientras que el sólido blanco se precipitó de la solución. La mezcla agitada se diluyó con éter dietílico (500 mL) y luego se almacenó en una heladera durante la noche. El precipitado se recogió en un embudo de
5 vidrio poroso, se lavó con éter, luego se secó al vacío durante la noche a 40 °C para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco esponjoso, 24.37 g (94% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (dd, J =
10 20.1, 8.1 Hz, 3H), 6.22 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 4H), 4.09 - 3.92 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.36 (dt, J = 18.8, 7.6 Hz,

1H), 2.21 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.05 - 1.93 (m,
15 2H), 1.89 (dd, J = 13.3, 8.3 Hz, 1H). LCMS: ácido fórmico, [M + H]⁺ = 485.3. HPLC quiral (columna Chiralpak OJ 4.6X250 se eluyó con 60/40/0.1% hexano/EtOH/DEA a 0.75 ml/min - ejecución de 60 min) indicó que el producto fue 99.7% de ee. En análisis por HPLC indicó que el producto fue 99.2% puro.
20 Los datos de XRPD para la **Forma I de HCl de I-216** producida en este Ejemplo 2 se muestran en la FIGURA 7. Los picos identificados en la FIGURA 7 incluyen los enumerados en la Tabla 5.

Tabla 5

Ángulo 2-Theta °	Intensidad %
4.759	56.2
7.807	81.1
9.16	27.8
10.089	42.6
13.512	29.6
14.748	78.7
14.812	71.9
15.486	89.9
16.166	68.6
17.151	26.3
17.484	38.5
18.13	29
18.255	23.3
18.519	42.6
19.439	37.9
19.729	53.8

5

10

15

20

5

10

15

20.296	37.9
21.581	77.5
22.065	100
22.391	48.5
22.662	60.9
22.993	66.3
23.323	37.5
23.796	45.6
24.289	81.7
25.086	63.3
25.927	43.8
26.678	52.7
26.961	47.1
27.069	50.1
28.185	26
28.63	26.6
29.277	29.6

20

Los datos de DSC para la **Forma I de HCl de I-216** producida en este Ejemplo 2 se muestran en la FIGURA 8, y los datos de TGA para la **Forma I de HCl de I-216** producida en este Ejemplo 2 se muestra en la FIGURA 9.

Ejemplo 3. Síntesis de sal de clorhidrato de sulfamato
 {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-
 inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-
 hidrox ciclopentil}metilo (**HCl de I-216**).

5 Se colocó sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-
 cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-
 il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo (I-216) (4.44 g, 0.00916
 mol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una
 barra de agitación. Se agregó acetonitrilo (82.5 mL) con
 10 agitación. La mezcla se agitó y destruyó por ultrasonido
 durante varios minutos (los sólidos no se disolvieron
 totalmente). El matraz se sumergió en un baño de hielo y
 luego, con agitación, se agregó ácido clorhídrico acuoso
 (6.0M, 1.69 mL, 0.0101 mol) en una corriente lenta, momento
 15 en el cual los sólidos se disolvieron parcialmente. El baño
 de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante
 2 horas, tiempo durante el cual se formó un precipitado
 blanco denso. Se agregó éter dietílico (82.5 mL) con
 20 agitación y la mezcla resultante se almacenó en una heladera
 durante la noche. El producto precipitado se recogió en un
 embudo poroso, se lavó con éter frío, luego se secó durante
 24 horas a 42°C a alto vacío para proporcionar el compuesto
 del título como un polvo blanco esponjoso, 3.84 g (80% de

rendimiento). LCMS: ácido fórmico, $[M + H]^+ = 485.2$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (td, $J = 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.13 (dd, $J = 9.9, 7.4$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (ddd, $J = 15.0, 6.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.24 - 2.14 (dt, $J = 15.0, 4.6$ Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz, 2H).

10 **Ejemplo 4.** Síntesis de clorhidrato de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (**20**)

Paso 1: 5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**18**)

Un reactor de varios cuellos de 22 L equipado con una sonda de temperatura, una entrada de nitrógeno, un baño de enfriamiento y un agitador mecánico de hélice se cargó con metanol (2400 mL) y se enfrió hasta -20 °C. Se cargó ácido sulfúrico (384 mL, 7.22 mol) mediante un embudo de adición durante 1 hora. La temperatura se mantuvo a alrededor de -25 °C y el pico se estableció a -18 °C durante ~5 minutos. Se agregó ortoformato de trimetilo (906 mL, 8.3 mol) durante 10 minutos seguido de 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**17**) (600.00 g, 3.61 mol) como un sólido. La temperatura interna se aumentó levemente en 2 °C. El reactivo de Koser (1553 g,

3.97 mol) se disolvió en metanol (2400 mL) durante 20 minutos que se agregó al recipiente de reacción durante 1 hora y 15 minutos. La adición fue exotérmica y la temperatura interna se mantuvo a alrededor de -20 °C. Tras completar la adición, la solución rojo oscuro se agitó a -20 °C durante 1 hora, punto en el cual el análisis por HPLC indicó la conversión completa en el producto deseado. Se agregó agua (7200 mL) en pequeñas porciones. Luego de la adición de una pequeña cantidad de agua (~50 mL), el producto se precipitó repentinamente. La agitación se tornó lenta y difícil. La mezcla se agitó a 0~10 °C durante 1 hora y se filtró a través de un embudo poroso grueso de 3000 mL. La filtración se completó en 2 horas y la torta se enjuagó con agua (7200 mL) hasta que el pH del filtrado alcanzó alrededor de 5. La torta húmeda se agregó nuevamente al reactor y se agregó heptano (3000 mL). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora y se filtró. La torta se enjuagó con heptanos (1200 mL) y se acondicionó durante 30 minutos. La torta húmeda se secó bajo alto vacío durante 3 días para retirar completamente heptano y reducir el contenido de agua hasta <2%. El material tenía purezas de 99% (AUC por HPLC) y 93 % en peso por ensayo % en peso (622.88 g, 88%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.69 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47 (m, 1H) y 2.99 (m, 1H).

Paso 2: (R,E)-N-((S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**19**)

Un reactor de varios cuellos de 22 L equipado con un condensador, una entrada de nitrógeno, un manto de calentamiento y un agitador mecánico de hélice se cargó con 5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (**18**) (622.88 g, 3.17 mol) y (R)-terc-butilsulfinamida (460.7 g, 3.8 mol). Se agregó tetrahidrofurano (3100 mL) a la mezcla y la temperatura bajó a 9 °C. Se agregó Ti(OEt)₄ (985 mL, 4.76 mol) durante 10 minutos. La mezcla se calentó hasta 68 °C y todos los sólidos se disolvieron a alrededor de 35 °C. Luego de 5 horas, la reacción alcanzó un rendimiento de 50% tal como lo determina el % en peso del ensayo por HPLC. La reacción se agitó a 68 °C durante 5 horas más hasta que el diastereómero no deseado se descompuso hasta menos de 5% (AUC). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó durante 16 horas. En análisis por HPLC no indicó cambios evidentes en el perfil de reacción durante este período. Esta mezcla de reacción bruta se tomó en el próximo paso sin purificación adicional.

Pasos 3 y 4: clorhidrato de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (**20**)

Un reactor de varios cuellos de 22 L equipado con una entrada de nitrógeno, un baño de enfriamiento y un agitador mecánico de hélice se cargó con (R,E)-N-((S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**21**) bruto [aproximadamente 475 g, aproximadamente 1.58 mol] en tetrahidrofurano (4000 mL). Se agregó metanol (9300 mL) en pequeñas porciones. No se observó un cambio de temperatura evidente. La mezcla se enfrió hasta -24°C usando un baño de acetona/hielo seco. Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L se cargó con triglima (528 mL) y se enfrió hasta 9 °C. Se agregó NaBH₄ (60.2 g, 1.58 mol) en pequeñas porciones. La temperatura aumentó ligeramente en 1°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas hasta que todos los sólidos se disolvieron para proporcionar una solución algo turbia. La solución de NaBH₄ se cargó al reactor de 22 L durante 50 minutos a -24 °C. La exotermia se controló por la velocidad de adición. No se observó emisión de gases evidente. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a -24 °C durante 2 horas más, momento en el cual el análisis por HPLC indicó una reacción completa y un 92% dr. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió nuevamente hasta ~7 °C y se agregó agua (950 mL) en porciones dando como

resultado un aumento de 5 °C de la temperatura interna. Se agregó Celite (475 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego la mezcla se filtró a través de un gran filtro de mesa de trabajo (i.d.: 19 in) y la torta de filtro se enjuagó con metanol (4000 mL). El análisis por HPLC de la última porción del filtrado no indicó una cantidad significativa de producto. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida hasta un volumen de ~6 L. Se agregó acetato de isopropilo (950 mL) y las capas se dejaron separar. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (900 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2000 mL). La solución luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta alrededor de 2 L. La mezcla se destiló azeotrópicamente con tetrahidrofurano (3000 mL 2 veces). El análisis Karl-Fisher indicó un contenido de agua de ~0.2%.

Un reactor de varios cuellos de 22 L equipado con una entrada de nitrógeno, un baño de enfriamiento y un agitador mecánico de hélice se cargó con intermedio de sulfonilo bruto (aproximadamente 475 g, aproximadamente 1.58 mol) y 2-metil-tetrahidrofurano (9500 mL). La solución se enfrió hasta -20 °C y se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano (800 mL, 3.16 mol) durante 40 minutos. No fue evidente una exotermia. El producto se precipitó hacia el final de la adición. La mezcla

se agitó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora más, momento en cual el análisis por HPLC indicó la conversión completa. La mezcla se filtró a través de un gran embudo Büchner (i.d.: 11 in). La filtración llevó más de 2 horas. La torta de filtro se
5 enjuagó con acetona (1000 mL) y se acondicionó durante 1 hora. El sólido luego se volvió a transferir al reactor y se agregó acetona (3500 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se filtró. La torta de filtro se enjuagó con acetona (500 mL) y luego se secó al
10 vacío durante 16 horas. Se proporcionaron aproximadamente 293 g de producto como un sólido blancuzco. En análisis por HPLC indicó una pureza de 96% y 96% de ee. Un reactor de varios cuellos de 22 L equipado con un condensador, una entrada de nitrógeno, un manto de calentamiento y un agitador mecánico
15 de hélice se cargó con clorhidrato de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (**20**) (290 g, 1.24 mol) y etanol (5200 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora y se proporcionó una solución ligeramente turbia. La mezcla se filtró a través de un embudo poroso fino y el filtrado
20 transparente se cargó nuevamente al reactor. La solución se calentó hasta $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 minutos. Se agregó 2-metoxi-2-metilpropano (5200 mL) durante 1.5 horas y la temperatura se mantuvo a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la adición. El sólido se precipitó hacia el final de la adición. La suspensión

blanca resultante se agitó a 55 °C durante 1 hora y se enfrió ligeramente hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y luego se filtró a través de un gran embudo Büchner (i.d.: 11 in).

5 La torta de filtro se enjuagó con MTBE (1000 mL) y se secó al vacío durante 16 horas. El producto se proporcionó como un sólido blanco (184.4 g, 50%, >99% AUC, >99% ee). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.51 (s, 3H) y 3.19 (m, 1H).

10

Ejemplo 5. Síntesis de la Forma 1 de clorhidrato de sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-hidrox ciclopentil)metilo (**Forma I de HCl de I-216**)

15 **Paso 1:** ((1R,4S)-4-(benciloxi)-3-(benciloximetil)ciclopent-2-eniloxi)trimetilsilano (**22**)

A una solución de dipropilamina (212 mL, 1.55 mol) en 2-metoxi-2-metilpropano (2000 mL) a -15 °C bajo una manta de nitrógeno, se agregaron 2.50 M de n-butil litio en hexano (567
20 mL, 1.42 mol) lentamente durante 10 minutos, manteniendo una temperatura menor a -10°C. La suspensión blanca resultante se agitó durante 30 minutos a -15 °C. A esta suspensión se le agregó ((1S,2R,3S,5R)-3-(benciloxi)-2-(benciloximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (**21**) (400.00 g, 1.29 mol) lentamente

como una solución de metil terc-butil éter (1200 mL) durante 30 minutos, manteniendo una temperatura interna menor a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -15 °C. En análisis de TLC no indicó un material de partida
5 restante (20% de acetato de etilo / heptano). Se agregó clorotrimetilsilano (204 mL, 1.61 mol) mientras se mantiene una temperatura menor a -10 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El análisis de TLC no indicó ningún intermedio de alcohol (20% acetato de etilo
10 / heptano). La mezcla de reacción se inactivó con la adición lenta de agua (4 L) mientras se mantiene una temperatura interna menor a 8 °C. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se extrajo 3 veces con agua (4 L 3 veces) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (4 L). La capa orgánica
15 se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite anaranjado (480 g, 97.4%) que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 7.18 (m, 10H), 5.65 (s, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.30 (m, 5H), 4.02 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 1.47 (m, 1H) y 0.00 (s, 9H).

20

Paso 2: (1S,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil) ciclopentanol (**23**)

A una solución de ((1R,4S)-4-(benciloxi)-3-(benciloximetil)ciclopent-2-eniloxi)trimetilsilano (**22**)

(478.00 g, 1.2494 mol) en tetrahidrofurano (9.6 L), se agregó Pd, 5 % en peso en sulfato de bario (265.9 g, 0.1249 mol) y la mezcla se agitó a 100 psi de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas, agitando a 200 rpm.

5 El análisis por HPLC luego de 18 horas indicó un consumo del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo poroso mediano y el lecho se lavó con tetrahidrofurano (2000 mL). El filtrado se concentró proporcionando un aceite amarillo. El aceite resultante se

10 absorbió en acetato de etilo (2000 mL) al que se le agregó ácido clorhídrico 2.0 M en agua (2000 mL), y la mezcla bifásica se agitó durante 1 hora. La capa orgánica se separó y se extrajo una vez con bicarbonato de sodio saturado en agua (2000 mL), dos veces con 2.0 M de hidróxido de sodio en

15 agua (2000 mL) y finalmente con cloruro de sodio saturado en agua (2000 mL). La capa orgánica se concentró para proporcionar un aceite pardo (344 g, 88%) que se usó sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , δ): 7.18 (m, 10H), 4.38 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 3.68 (m, 1H),

20 3.44 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.75 (m, 1H) y 1.42 (m, 1H).

Paso 3: (1R,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil) ciclopentanol (**24**)

A una solución de (1S,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil)ciclopentanol (**23**) (340.00 g, 1088.3 mmol) en cloruro de metileno (3400 mL) y trietilamina (455.08 mL, 3265.0 mmol) a 0 °C, se le agregó cloruro de metanosulfonilo (92.661 mL, 1197.2 mmol) lentamente bajo un manto de nitrógeno, manteniendo una temperatura menor a 10 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. HPLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con agua (1700 mL) manteniendo una temperatura menor a 10 °C. Los compuestos orgánicos se separaron y extrajeron dos veces con agua (1700 mL) y dos veces con bicarbonato de sodio saturado en agua (1700 mL). Se agregó sulfato de sodio (50 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite pardo. El aceite se absorbió en tetrahidrofurano (3400 mL) al que se le agregó acetato de tetrabutilamonio (656.28 g, 2176.7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis por HPLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró hasta ~ 2 volúmenes (700 mL), y se agregó acetato de etilo (3400 mL) y la mezcla se extrajo tres veces con agua (1700 mL) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (1700 mL). Los

compuestos orgánicos se concentraron y el residuo resultante se eluyó a través de un tapón de gel de sílice (1 kg) con 0-20% acetato de etilo / hexano [acetato de etilo (4 L) + hexano (16 L)]. Las fracciones deseadas se combinaron y
5 concentraron para dar un residuo pardo. Al residuo resultante, se le agregó metanol (4000 mL) seguido de una mezcla de hidróxido de sodio (130.59 g, 3265.0 mmol) en agua (2000 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por HPLC indicó el
10 consumo completo del material de partida. La mayor parte del metanol en la mezcla de reacción se concentró y se agregó agua (1700 mL). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (1700 mL 3 veces). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio saturado en agua
15 (1700 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio (50 g). La suspensión resultante se filtró y concentró para proporcionar un aceite pardo claro (238 g , 70%). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , δ): 7.28 (m, 10H), 4.50 (m, 3H), 4.38 (m, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.11 (m, 1H) y 1.75
20 (m, 3H).

Paso 4: 4-((1R,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil)ciclopentiloxi)-6-cloropirimidina (**25**)

A 0 °C, bajo un manto de nitrógeno, a una solución de (1R,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil)ciclopentanol (**24**) (226.500 g, 725.026 mmol) en tetrahidrofurano (1150 mL) se le agregó NaH, 60% en aceite mineral (86.995 g, 2175.1 mmol) en 5 porciones, manteniendo una temperatura menor a 10 °C. Una solución de 4,6-dicloropirimidina (118.81 g, 797.53 mmol) en tetrahidrofurano (1150 mL) luego se agregó durante 30 minutos manteniendo una temperatura menor a 5 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 10 horas. En análisis por HPLC indicó que la mezcla de reacción contenía 74% de material de partida. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de agua (1150 mL) y cloruro de amonio saturado en agua (1150 ml), manteniendo una temperatura menor a 10 °C. La capa de tetrahidrofurano se separó y concentró 15 hasta ~ 2 volúmenes (500 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (1150 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron dos veces con agua (1150 mL) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (1150 mL). Luego los compuestos orgánicos se concentraron. El residuo se absorbió 20 en tetrahidrofurano (2300 mL) y se enfrió hasta 0 °C bajo un manto de nitrógeno. Se agregó NaH, 60% en aceite mineral (86.995 g, 2175.1 mmol) en porciones manteniendo una temperatura menor a 10 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El análisis

por HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla de agua (1150 mL) y cloruro de amonio saturado en agua (1150 mL). La capa de tetrahidrofurano se separó y concentró hasta ~ 2 volúmenes (500 mL). La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (1150 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron dos veces con agua (1150 mL) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (1150 mL). Luego los compuestos orgánicos se concentraron para proporcionar el intermedio bruto 4-((1R,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil)ciclopentiloxi)-6-cloropirimidina. Esta mezcla de reacción bruta se llevó al próximo paso sin purificación adicional.

Paso 5: (1S,2S,4R)-4-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (**26**)

El intermedio bruto 4-((1R,3S,4S)-3-(benciloxi)-4-(benciloximetil)ciclopentiloxi)-6-cloropirimidina (**25**) se absorbió en cloruro de metileno (3000 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó lentamente 1.0 M de Tricloro-borano en cloruro de metileno (1087.538 mL, 1087.538 mmol) manteniendo < 10°C. La mezcla resultante se dejó agitar durante 1 hora a 0°C. El análisis por HPLC indicó el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se agregó

lentamente al bicarbonato de sodio saturado en agua (2300 mL) y la mezcla bifásica se dejó agitar durante 20 minutos. La capa de cloruro de metileno se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (2300 mL). Los
5 compuestos orgánicos se combinaron y concentraron. El residuo se purificó eluyendo a través de un tapón de gel de sílice (1 kg) con 50 a 100% de acetato de etilo / hexano (hexano (6 L) + acetato de etilo (14 L). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar un sólido rojo (124 g,
10 70%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.58 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.39 (t, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.25 (m, 3H) y 2.00 (m, 2H)

Paso 6: (1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-
15 (hidroximetil)ciclopentanol (**27**)

A un recipiente de 500 ml de presión Parr se le agregó (1S,2S,4R)-4-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-2-
(hidroximetil)ciclopentanol (**26**) (25.00 g, 102.2 mmol) en N-metilpirrolidinona (200 mL). A esta mezcla se le agregó
20 clorhidrato de (1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (31.10 g, 132.8 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (88.99 mL, 510.9 mmol). El recipiente luego se selló, se presurizó con 30 psi de nitrógeno y se calentó hasta 130°C durante 22 horas. La presión aumentó a 50

psi cuando la reacción alcanzó la temperatura y se mantuvo durante el curso de la reacción. Luego de 22 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la presión se descargó. Se agregó cloruro de metileno (250 mL) a la mezcla de reacción y luego se extrajo con bicarbonato de sodio saturado en agua (250 mL). La capa orgánica luego se extrajo cuatro veces con agua (250 mL) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (250 mL). La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio (7.5 g), se filtró y se concentró. Al aceite semisólido negro se le agregó acetonitrilo (250 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Durante este tiempo se precipitó un sólido beige y se filtró y secó a presión reducida a 40 °C durante 16 horas. Se proporcionó un sólido beige claro (17 g , 41%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.30 (m, 2H) y 1.97 (m, 3H).

Paso 7: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-hidroxiciclopentil)metilo (**I-216**)

((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-Cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-

(hidroximetil)ciclopentanol (**27**) (85.00 g, 209.4 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidinona (510 mL) en un reactor de 3L. A esta solución se le agregó clorhidrato de (4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-ilsulfonil)(terc-butoxicarbonil) azanida-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1:1) (preparado tal como se describe en el Ejemplo 6) (368 g, 838 mmol) en una porción seguido de la adición lenta de acetonitrilo (255 mL). La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completar la reacción, se agregó agua (595 mL) lentamente a temperatura ambiente. A la mezcla resultante, se le agregó acetato de etilo (1.70 L). La capa orgánica se separó y lavó dos veces con agua (595 mL 2 veces) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (595 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron tres veces con acetato de etilo (850 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio (20 g), se filtraron y concentraron. El residuo se absorbió en acetonitrilo (680 mL) y la solución resultante se enfrió hasta una temperatura menor a 5 °C. Se agregó lentamente ácido clorhídrico 12.0 M en agua (255 mL, 3060 mmol) manteniendo una temperatura interna menor a 10 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. HPLC no indicó intermedio protegido con Boc restante. La mezcla de reacción se agregó lentamente a una mezcla de carbonato de sodio

saturado en agua (850 mL) y agua (850 mL) manteniendo < 20 °C. Luego se agregó acetato de etilo (850 mL). La capa orgánica se separó y extrajo dos veces con agua (850 mL) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (850 mL). Las
5 capas acuosas se combinaron y extrajeron dos veces con acetato de etilo (850 mL). Los compuestos orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio (20 g), se filtraron y concentraron. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (170 mL) y se eluyó a través de un
10 tapón de sílice (1 Kg) con 4 L de cloruro de metileno, 4 L de cloruro de metileno/acetato de etilo (1:1) y finalmente acetato de etilo 8 L. Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron para dar un semisólido amarillo (71 g) que contiene NMP residual. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H),
15 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) y 2.00 (m, 2H).

Paso 8: Preparación de Forma I de clorhidrato de
20 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-hidroxiciclopentil)metilo (**Forma I de HCl de I-216**)

En un reactor de 3 cuellos de 3L, el I-216 bruto del paso 7 (142.00 g, 292.81 mmol se suspendió en alcohol

isopropílico (710 mL) y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 20 minutos. Luego se agregó ácido clorhídrico 6.0 M en agua (97.604 mL, 585.62 mmol) muy lentamente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 minutos. La disolución completa se observó luego de agregar 10 ml de HCl 6M, con una exotermia de 7 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 50 °C y se sembró con la **Forma I de HCl de I-216** preparada previamente (preparada tal como se describe en el Ejemplo 7 a continuación) (100 mg). Los sólidos comenzaron a precipitarse lentamente y esta suspensión se dejó agitar a 50 °C durante 60 minutos. Se agregó lentamente acetato de isopropilo (1420 mL) durante 1 hora manteniendo > 45 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se enfrió hasta < 5 °C y se agitó durante 2 horas. Los sólidos se filtraron y el lecho se lavó por gravedad con ácido acético, 1-metiletil éster (710 mL). Los sólidos se secaron a presión reducida a 45°C durante 16 horas, proporcionando sólidos blanco (113.5 g, 51% en 2 pasos). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.48 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.30 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.44 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (m, 1H) y 2.17 (m, 3H). LCMS: R_f = 9.30 mins, ES⁺=485 (FA). Los datos de XRPD para la Forma I se muestran en la Figura 4. Los datos de DSC para la Forma I se muestran

en la Figura 5, y los datos de TGA para la Forma I se muestran en la Figura 6.

Ejemplo 6: Síntesis de clorhidrato de (4-aza-1-
5 azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-ilsulfonil) (terc -butoxicarbonil)
azanida-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1:1)

Se agregó isocianatato de clorosulfonilo (45.2 Kg,
319.4 mol) a tolueno (194.2 Kg) y la solución resultante se
enfrió hasta alrededor de 0-6 °C. Una solución de alcohol
10 terc-butílico (23.6 Kg, 318.4 mol) en tolueno (48.0 Kg) luego
se agregó durante un período de 90 minutos, manteniendo una
temperatura de alrededor de 0-6 °C. La mezcla luego se agitó
hasta consumirse todo el alcohol terc-butílico
(aproximadamente 80 minutos). Luego se agregó una solución de
15 trietilendiamina (DABCO, 71.4 Kg, 636.5 mol) en tolueno
(293.0 Kg) a la mezcla durante un período de 2.5 horas,
manteniendo una temperatura de alrededor de 0-6 °C. La mezcla
luego se calentó hasta 20-25 °C y se agitó durante 8 horas.
El producto sólido se aisló por filtración centrífuga bajo
20 una atmósfera de nitrógeno y se lavó con tolueno (180.8 Kg) y
luego terc-butil metil éter (galones de 51.0) y se centrifugó
hasta que no se observaron más expulsiones de licores
(aproximadamente 60 minutos). Los sólidos luego se secaron
más al vacío para proporcionar 132.9 Kg de clorhidrato de (4-

aza-1-azoniabicciclo[2.2.2]oct-1-ilsulfonil) (terc-butoxicarbonil) azanida-1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano (1:1).

Ejemplo 7: Síntesis de la siembra de la Forma I de la sal de clorhidrato de I-216 usado en el Ejemplo 5

Paso 1: [({(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxicciclopentil}metoxi)sulfonil]carbamato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato de (4-aza-1-azoniabicciclo[2.2.2]oct-1-ilsulfonil) (terc-butoxicarbonil) azanida-1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano (1:1) (43.4 g, 98.6 mmol) en acetonitrilo (30 mL), en un reactor de 500 mL, se le agregó (1S,2S,4R)-4-(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-iloxi)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (**27**) (10 g, 24.6 mmol) en N-metilpirrolidinona (60 mL). La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras completar la reacción, se agregó agua (66.6 mL) lentamente a temperatura ambiente. A la mezcla resultante, se le agregó acetato de etilo (66.7 mL). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (66.6 mL 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua (66.7 mL) y una vez con cloruro de sodio saturado en agua (66.7 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de

magnesio (3 g), se filtraron y concentraron. Este producto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Paso 2: Preparación de la Forma I de clorhidrato de sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-hidrox ciclopentil)metilo (**Forma I de HCl de I-216**)

El residuo del Paso 1 (10 g) se absorbió en acetonitrilo (81.5 mL) y la solución resultante se enfrió hasta una temperatura menor a 5 °C. Se agregó lentamente ácido clorhídrico 12.0 M (27.7 mL, 904 mmol) manteniendo una temperatura interna menor a 10 °C y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15h. HPLC no indicó ningún intermedio protegido con Boc restante. A la mezcla de reacción se le agregó agua (20 mL, 1110 mmol) y la temperatura se elevó hasta 60 °C. Una vez en esa temperatura la reacción se sembró con material preparado tal como se describe en el Ejemplo 8. Se mantuvo la siembra y la reacción se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se filtró y lavó con agua (66 mL) y se secó durante la noche a presión reducida. Esto proporcionó un sólido blanco (5.3 g, 9.8 mmol) del producto en 60% de rendimiento. ¹H NMR (300 MHz, CD3OD, δ): 8.19 (s,

1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) y 2.00 (m, 2H).

- 5 **Ejemplo 8:** Síntesis de la siembra de la Forma I de la sal de clorhidrato de I-216 usado en el Ejemplo 7

[({(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-

hidroxiciclopentil}metoxi)sulfonil]carbamato de terc-butilo

- 10 (1 g; preparado de forma similar a la descrita en el Ejemplo 7, Paso 1) se absorbió en acetonitrilo (8.12 mL) y la solución resultante se enfrió hasta una temperatura menor a 5°C. Se agregó lentamente ácido clorhídrico 12.0 M (2.7 mL, 89 mmol) manteniendo una temperatura interna menor a 10°C y
- 15 la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 4 horas luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. HPLC no indicó intermedio protegido con Boc restante. A la mezcla de reacción se le agregó una pequeña cantidad de agua y bicarbonato de sodio para neutralizar, pero esta cantidad
- 20 no neutralizó por completo la solución. La mezcla de reacción se concentró a 40°C y luego la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó más agua y la solución se agitó una hora más. La reacción se filtró y lavó con agua y se secó durante la noche a presión

reducida para proporcionar un sólido blanco (0.598 g, 1.15 mmol) del producto en 68% de rendimiento ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , δ): 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) y 2.00 (m, 2H).

El sólido blanco (250 mg, 0.479 mmol) se suspendió en alcohol isopropílico (2.5 mL, 32.6 mmol) y se calentó hasta 60°C. Se agregó HCl 8.0 M en agua (0.120 mL, 0.959 mmol) y ocurrió algo de disolución. Luego de 15 minutos, se retiró el calentamiento y la suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El sólido se filtró y lavó con 5% de IPA acuoso y se secó durante la noche a presión reducida. Esto proporcionó el compuesto del título (0.204 g, 0.391 mmol) en 81.6% de rendimiento. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , δ): 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.30 (m, 2H) y 2.00 (m, 2H).

Ejemplo 9: Preparación de la Forma II de clorhidrato de sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(6-((1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-

dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-iloxi)-2-hidroxiciclopentil)metilo (**Forma II de HCl de I-216**)

La Forma I de HCl de I-216 (0.5 g, preparada tal como se describe en el Ejemplo 5 anteriormente) se suspendió en 5 agua (10 mL) a temperatura ambiente durante 18 h. Los sólidos resultantes se filtraron, lavaron con agua (2.5 mL) y se secaron a presión reducida a temperatura ambiente durante 16 h. Esto proporcionó la **Forma II de HCl de I-216** como un sólido blanco (0.45 g) en 90% de rendimiento. ¹H NMR (300 10 MHz, CD₃OD, δ): 8.35 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.17 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.41 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (m, 1H) y 2.10 (m, 3H). LCMS: R_f = 9.29 mins, ES⁺=485 (FA). Los datos de XRPD para la Forma II se muestran 15 en la Figura 10.

Ejemplo 10: Modelo farmacodinámico de tumor *in vivo*

Las células tumorales HCT116 (2x10⁶) (ATCC #CCL-247) en 100 µL de solución salina amortiguada con fosfato se 20 inyectaron asépticamente en el espacio subcutáneo en el flanco dorsal derecho de ratones Ncr lampiños (edad 5-8 semanas, Charles River) usando una aguja calibre 26. A partir del día 7 luego de la inoculación, los tumores se midieron dos veces por semana usando un calibrador vernier. El volumen

tumoral se calculó usando procedimientos estándar ($0.5 \times (\text{largo} \times \text{ancho}^2)$). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente $3-700 \text{ mm}^3$, los ratones se aleatorizaron en grupos y se inyectaron de forma subcutánea con compuesto
5 inhibidor ($200 \text{ }\mu\text{L}$) en diversas dosis. Los tumores se recogieron y trituraron en bolsas Covaris y luego se transfirieron a tubos de vidrio en hielo seco para destrucción por ultrasonido en Covaris E200. El amortiguador de lisis del reactivo de extracción de proteína mamífera
10 (MPER) (Pierce, 78501) se complementó con las siguientes (concentraciones finales): 1x conjunto de cóctel de inhibidor de proteasa (Calbiochem, 539134), 5 mM o-fenantrolina en sulfóxido de dimetilo (DMSO) (Sigma, #P1294 y Sigma DMSO #D2650), 10 mM de yodoacetimida (Sigma), 2 mM de ortovanadato
15 de sodio (Sigma, #S6508), 25 mM de flurouro de sodio, y 25 mM de β -glicerofosfato. Se agregó amortiguador de lisis frío ($300-800 \text{ }\mu\text{L}$) a los tumores justo antes de la destrucción por ultrasonido. Los pasos de la destrucción por ultrasonido fueron: 10 segundos, 1%500mV50, 20 segundos, 20%500mV50, 20
20 segundos, 10%500mV50. Luego de la destrucción por ultrasonido, las muestras se colocaron en hielo húmedo, se vertieron en tubos Eppendorf y se centrifugaron a 14000 rpm durante 20 min a $4 \text{ }^\circ\text{C}$ en un microcentrifugador. Los sobrenadantes se transfirieron a nuevos tubos y las

concentraciones de proteína se determinaron usando los estándares de proteína y reactivos de ácido bicinconínico Pierce (BCA). Los lisados tumorales se almacenaron a -80 °C.

5 Para el análisis cuantitativo de culinas neddiladas el procedimiento fue el siguiente: 20 µg de lisado tumoral con amortiguador de carga de sulfato de dodecil litio (LDS) y agente reductor de muestra (Invitrogen NP0007 y NP0004) se cargaron en 4-12% de geles bis-tris, 1.5 mM, geles de 10
10 pocillos (Invitrogen NP0315Box). Los geles se ejecutaron a 150V en amortiguador de ejecución de ácido etansulfónico 2-(N-morfolino) (MES) (Invitrogen NP0002). Los geles se cortaron con un marcador de peso molecular apropiado y se transfirieron a PVDF-FL (Millipore, IPFL00010) usando un
15 aparato de transferencia semiseca (Amersham Biosciences, TE70). Luego de la transferencia, las membranas se bloquearon en un bloqueador Odyssey (LI-COR Biosciences # 927-40000), luego se incubaron con anticuerpos primarios en un bloqueador Odyssey + 0.1% de Tween-20 (Sigma #P7949) durante la noche a
20 4 grados. Las membranas se lavaron tres veces en la solución salina amortiguada con Tris que contiene Tween-20 (TBST) y luego se incubaron con inmunoglobulina G anticonejo de cabra marcado con Alexa Fluor 680, anticuerpo de cadena ligera y pesada (IgG (H+L)) (Molecular Probes Cat # A-21109). Luego de

1 hora de incubación con anticuerpo secundario en la oscuridad, las membranas se lavaron 5 veces con TBST y una vez con solución salina amortiguada con Tris (TBS), protegida de la luz. Las membranas se secaron por al menos una hora y
5 luego se analizaron con el Sistema de Imagenología Infrarroja Odyssey (LI-COR Biosciences). Se usó el siguiente anticuerpo primario: Anti-Nedd-8 (MIL10 clon 52-9-5, desarrollado con Epitomics, dilución de 1:4000). El anticuerpo secundario se usó a 1:2000. La cuantificación de los señales de
10 transferencia Western se realizó con un software Odyssey.

La patente y/o bibliografía científica a la que se hace referencia en la presente establece conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. A menos que se
15 defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el significado que entiende normalmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Las patentes emitidas, solicitudes y referencias que se citan en la presente se incorporan a la
20 presente a modo de referencia en la misma medida como si cada una se indicara de forma específica e individual como incorporada mediante esta referencia. En caso de incongruencias, prevalecerá la presente descripción, incluyendo las definiciones.

Mientras se han descrito una cantidad de modalidades de la invención, es evidente que los ejemplos básicos proporcionados se pueden alterar para expresar a otras 5 modalidades que utilizan los compuestos, métodos, etc., de la invención. Por consiguiente, se apreciará que el alcance de la invención se ha representado en la presente a modo de ejemplo y no pretende limitarse por las modalidades específicas.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

- 5 1. Una entidad química que comprende el compuesto sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[(6-\{[(1R,2S)-5\text{-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino\}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil\}metilo$.
- 10 2. La entidad química de la reivindicación 1, donde dicha entidad química es la sal de clorhidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. La entidad química de la reivindicación 2, donde dicha
- 15 entidad química es la Forma I sustancialmente cristalina.
4. La entidad química de la reivindicación 2, donde al menos el 70% en peso es la Forma I cristalina.
- 20 5. La entidad química de la reivindicación 2, donde al menos el 80% en peso es la Forma I cristalina.
6. La entidad química de la reivindicación 2, donde al menos el 90% en peso es la Forma I cristalina.

7. La entidad química de la reivindicación 2, donde al menos el 95% en peso es la Forma I cristalina.

5 8. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 15.2° , 21.3° , 21.8° y 24.0° .

10 9. La entidad química de la reivindicación 8, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 7.5° , 14.4° , 14.6° , 15.2° , 15.9° , 19.5° , 21.3° , 21.8° , 22.4° , 22.7° , 24.0° y 24.8° .

15 10. La entidad química de la reivindicación 8 donde la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 4.5° , 7.5° , 8.9° , 9.8° , 13.3° , 14.4° , 14.6° , 15.2° , 15.9° , 17.2° , 19.5° , 20.0° , 21.3° , 21.8° , 22.4° , 22.7° , 24.0° , 24.8° , 25.7° y 26.4° .

20

11. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos

en ángulos 2θ de 10.7° , 16.8° , 17.3° y 19.5° con respecto al pico de referencia.

12. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 3.0° , 9.9° , 10.1° , 10.7° , 11.4° , 15.0° , 16.8° , 17.3° , 17.9° , 18.2° , 19.5° y 20.3° con respecto al pico de referencia.

13. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $4.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 3.0° , 4.4° , 5.3° , 8.8° , 9.9° , 10.1° , 10.7° , 11.4° , 12.7° , 15.0° , 15.5° , 16.8° , 17.3° , 17.9° , 18.2° , 19.5° , 20.3° , 21.2° y 21.9° con respecto al pico de referencia.

20

14. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 4.

15. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) caracterizado por una endotermia con un pico de alrededor de 135.7 °C con un inicio a alrededor de 129.6 °C.

16. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un termograma de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 5.

10

17. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) caracterizado por una pérdida de peso de alrededor de 3.7% desde alrededor de 100 °C a alrededor de 150 °C.

15

18. La entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, donde la Forma I se caracteriza por un termograma TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 6.

20

19. Un profármaco de una entidad química, donde:

la entidad química es el compuesto sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-

il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
el profármaco es un carbamato o una amida del grupo -NH- de
la entidad química o un éter o éster del grupo -OH de la
5 entidad química.

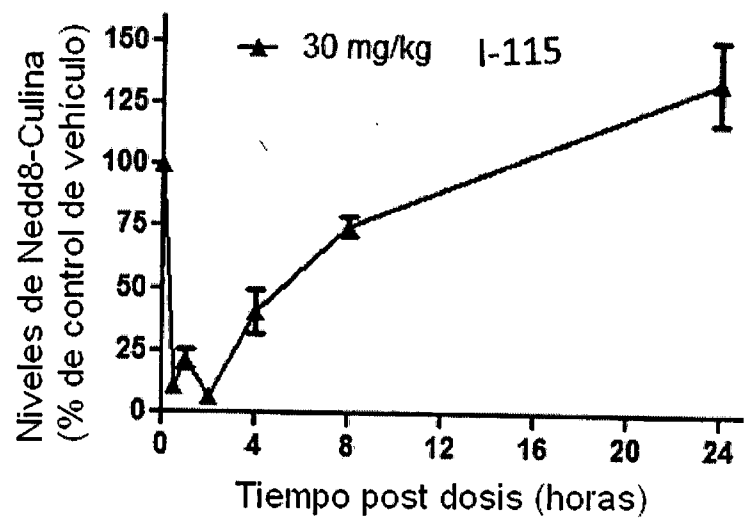
20. Una composición que comprende la entidad química de
cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o el profármaco de la
reivindicación 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.

10

21. La composición de la reivindicación 20 adecuada para
administración oral.

22. Un método para tratar cáncer que comprende administrarle
15 a un sujeto que necesita dicho tratamiento cualquiera de las
entidades químicas de las reivindicaciones 1-18 o el
profármaco de la reivindicación 19.

FIGURA 1
estudio HCT-116 PD: I-115

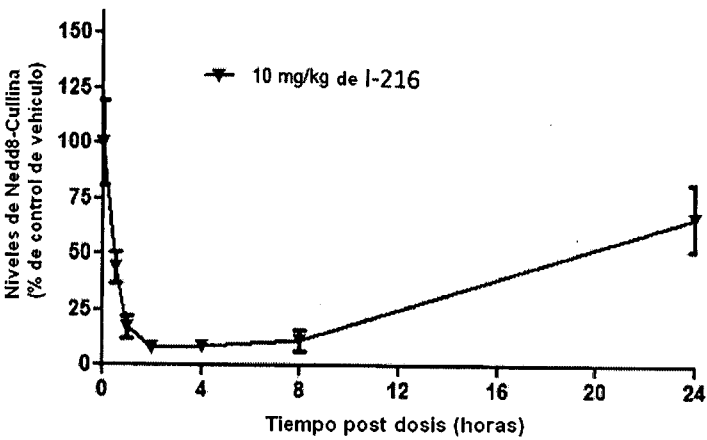


Parámetros PK de K-I-115 en ratones Ncr hembra lampiños con xenoinjertos de tumor HCT 116 luego de una única administración subcutánea a 30 mg/kg.

Muestra	AUC último(nM*hr)	Cmáx (nM)
Plasma	26271	27138

FIGURA 2

estudio HCT-116 PD : 10 mg/kg de I-216

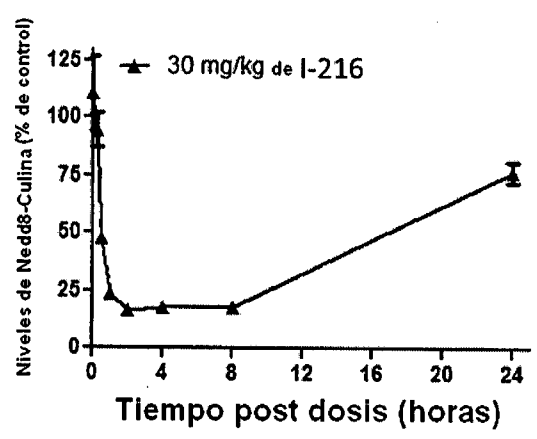


Parámetros PK de I-216-HCl en Ratones Ncr hembra lamplños con xenoinjertos de tumor HCT 116 luego de una única administración subcutánea a 10 mg/kg

Muestra	AUC último (nM*hr)	Cmáx (nM)
Plasma	24523	10413

FIGURA 3

estudio HCT-116 PD: 30 mg/kg de I-216



Parámetros PK de I-216-HCl en Ratones Ncr hembra lampiños con xenoinjertos de tumor HCT 116 luego de una única administración subcutánea a 30 mg/kg

Muestra	AUC último (nM*hr)	Cmáx (nM)
Plasma	54800	24200

FIGURA 4

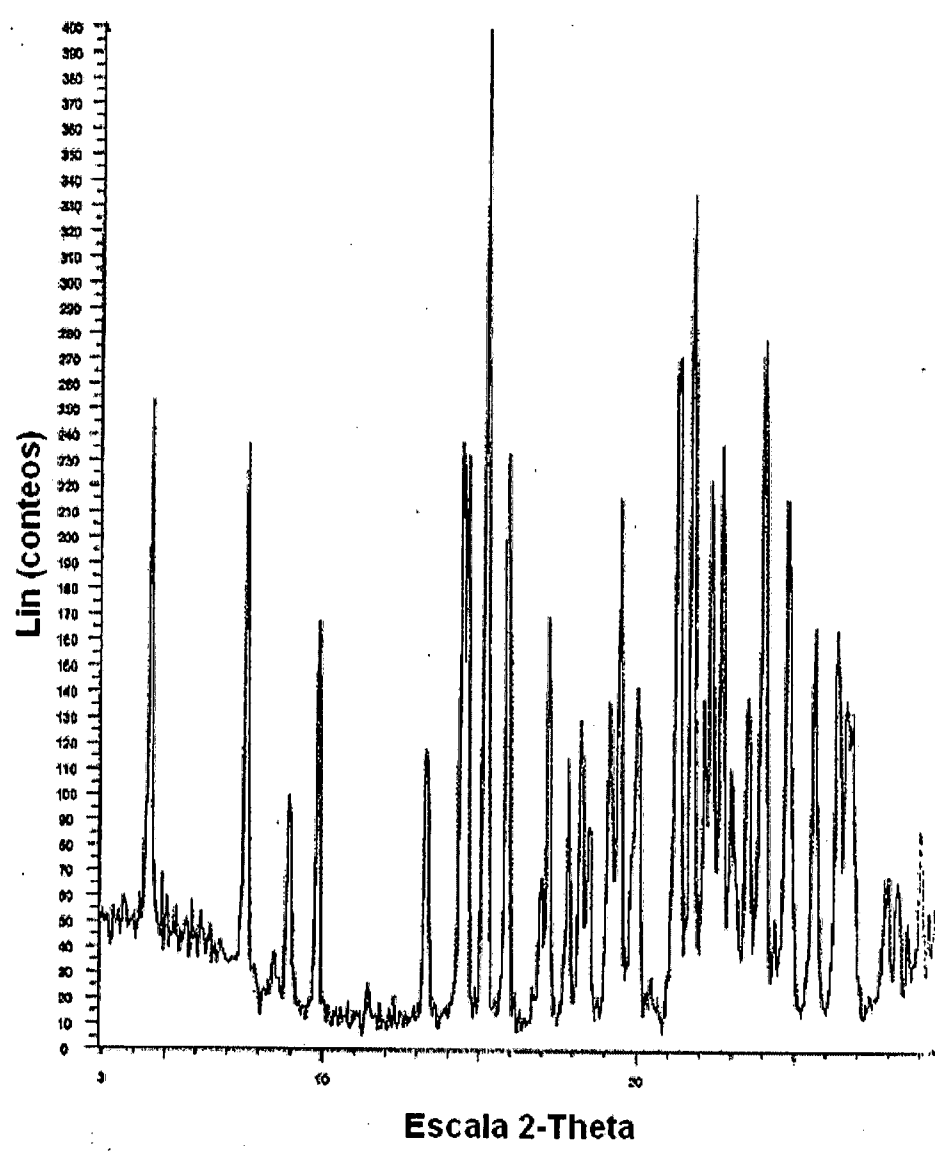
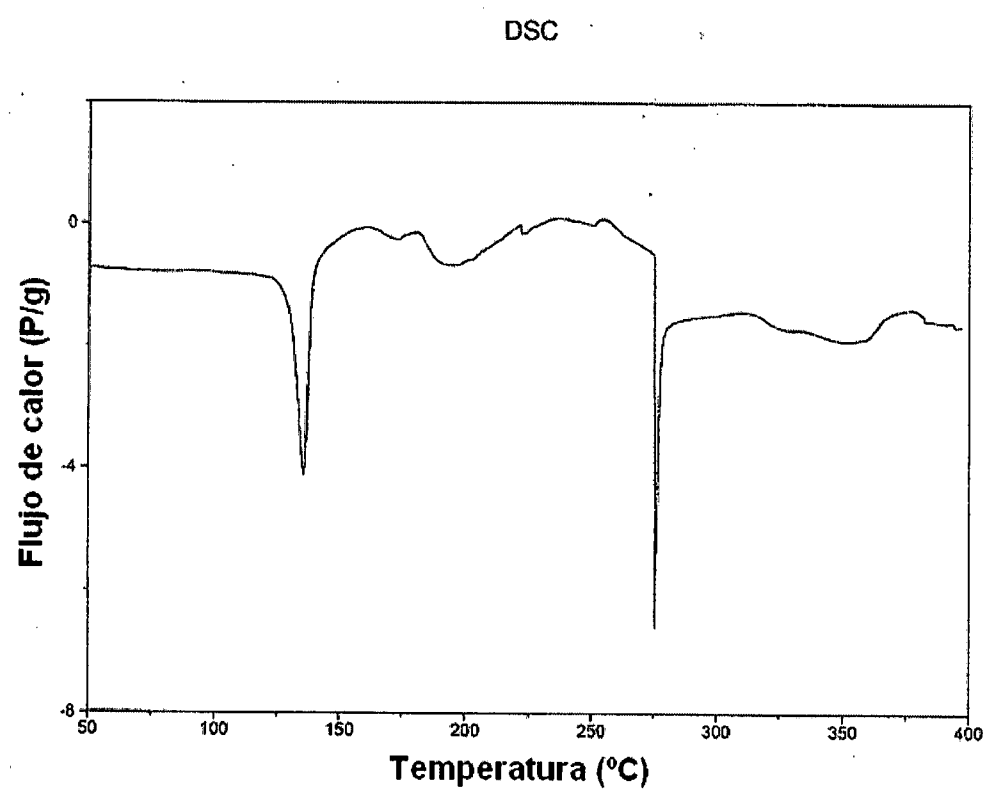


FIGURA 5



250

FIGURA 6

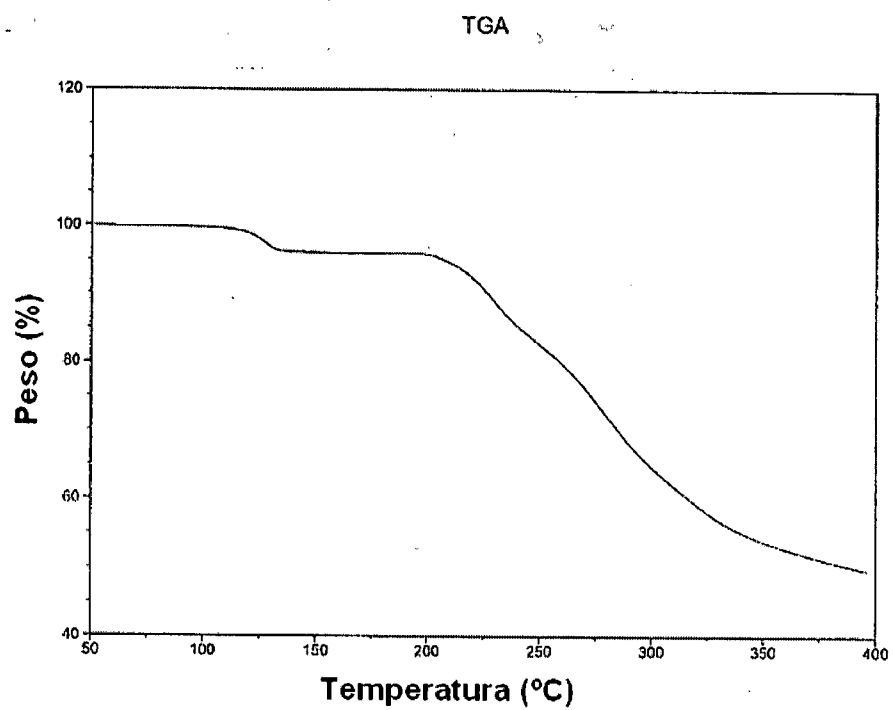
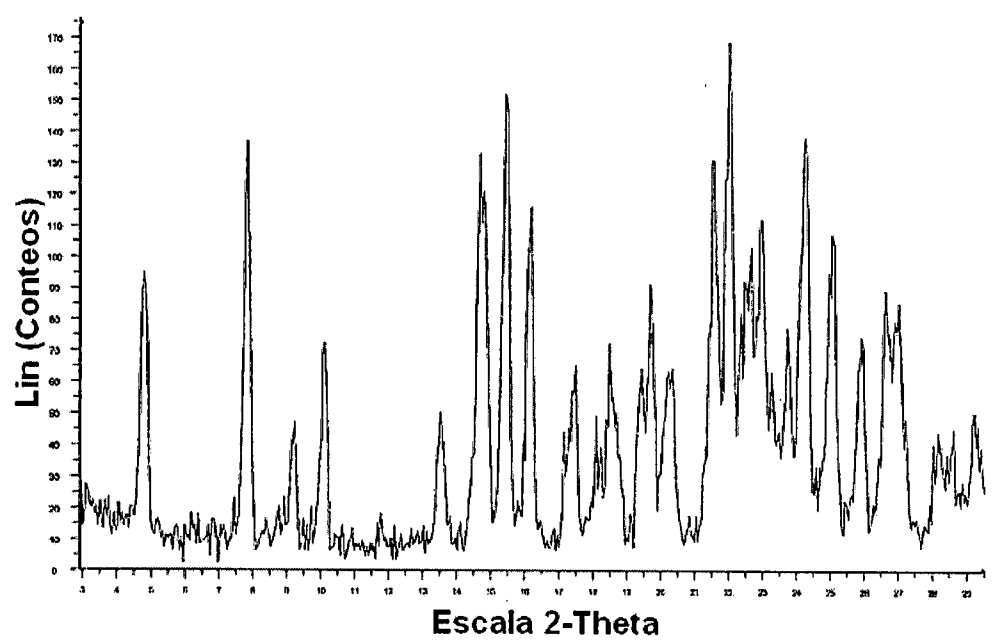


FIGURA 7



136

FIGURA 8

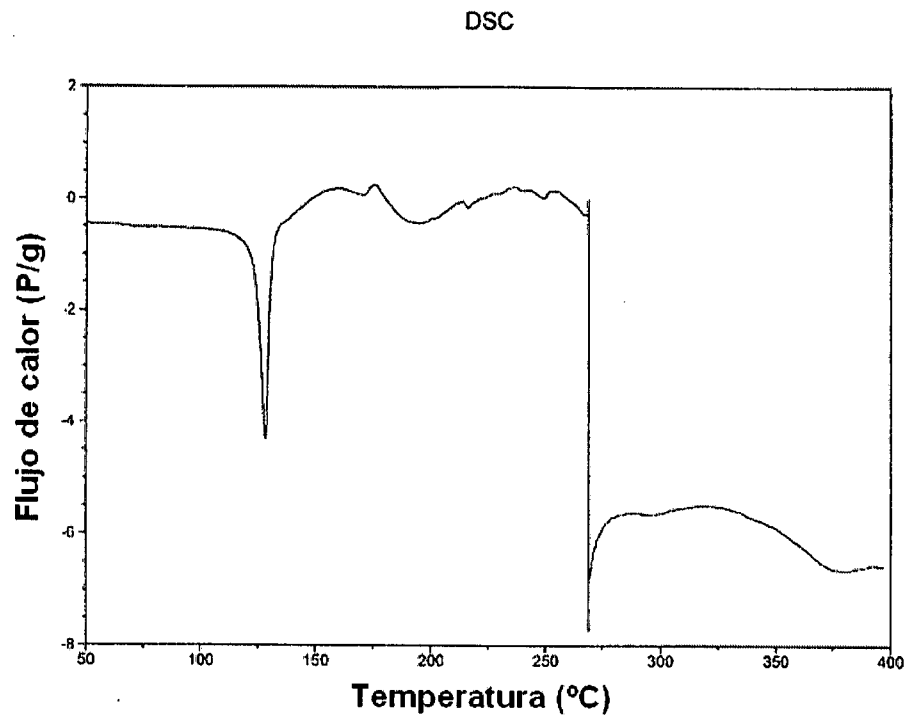


FIGURA 9

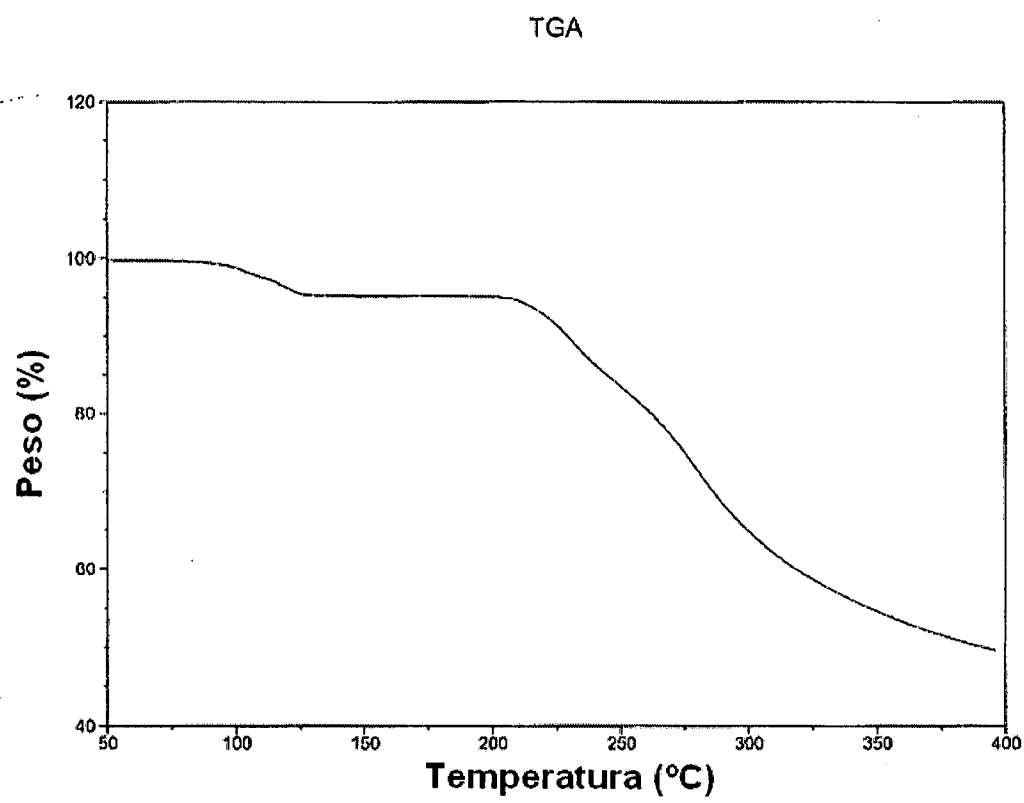
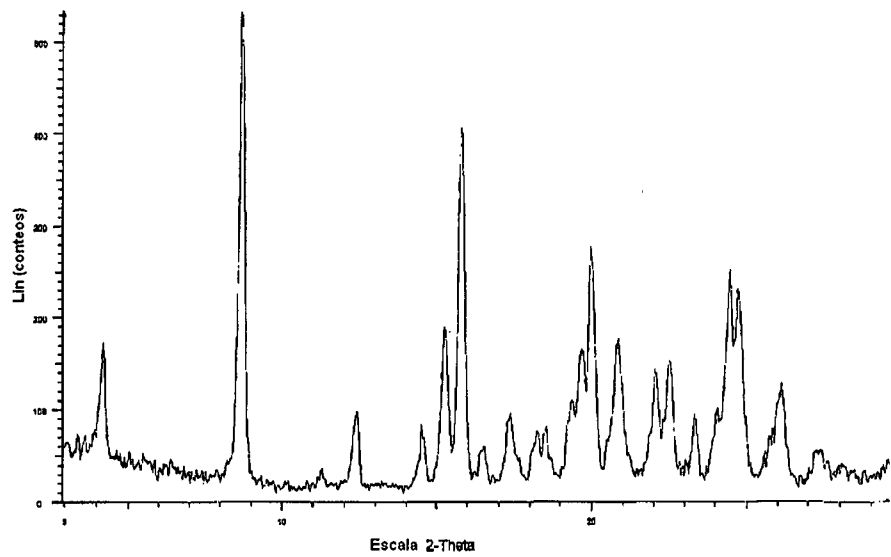


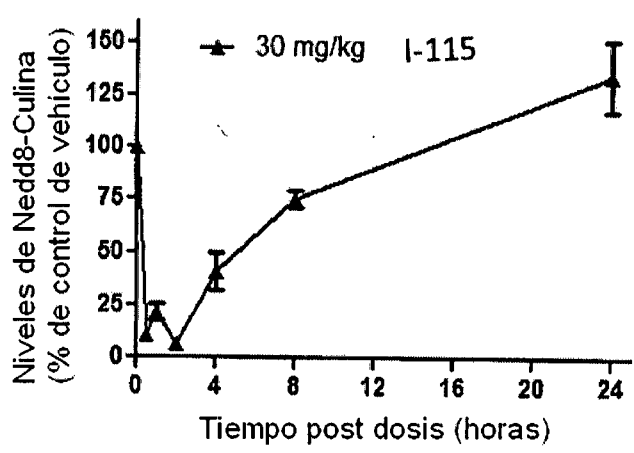
Figura 10 XRPD de la Forma II



RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen entidades químicas que son inhibidores de la enzima activadora de Nedd8 (NAE), a saber, el compuesto sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-[[[(1R,2S)-5-cloro-2-metoxi-
5 2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il) oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; formas en estado sólido del mismo; y profármacos del mismo. También se describen métodos para usar las entidades químicas para tratar trastornos tales como
10 cáncer.

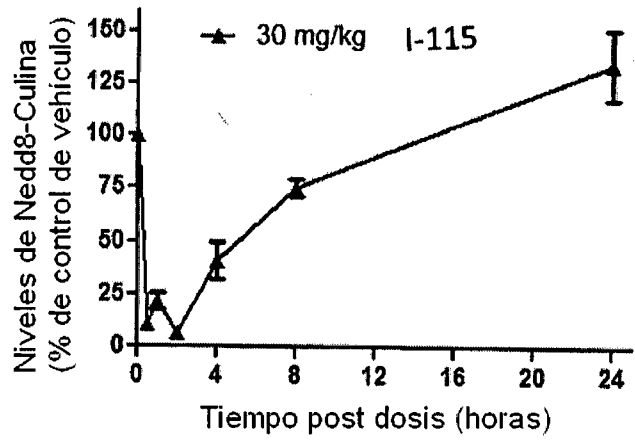
FIGURA 1
estudio HCT-116 PD: I-115



Parámetros PK de K-I-115 en ratones Ncr hembra lampiños con xenoinjertos de tumor HCT 116 luego de una única administración subcutánea a 30 mg/kg.

Muestra	AUC último(nM*hr)	Cmáx (nM)
Plasma	26271	27138

FIGURA 1
estudio HCT-116 PD: I-115



Parámetros PK de K-I-115 en ratones Ncr hembra lampiños con xenoinjertos de tumor HCT 116 luego de una única administración subcutánea a 30 mg/kg.

Muestra	AUC último(nM*hr)	Cmáx (nM)
Plasma	26271	27138

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

The undersigned, acting on behalf of and representing of **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, domiciled in Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos, hereby appoint(s) **LUIS PATIÑO LEYVA** and/or **GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO** and/or, domiciled in Bogotá D.C., Republic of Colombia, as our true and legal attorney with the necessary powers:

1) To apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs and models, commercial engravings and names, trademarks, slogans, health licenses, copyrights and domain names as well as their assignments, extensions, renewals and changes of name; 2) To prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3) To intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: action dealing with commercial engravings and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to intellectual property matters.

To this effect, I (we) hereby authorize him to file applications, make descriptions, protests, amendments, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the above mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect my (our) interests, with all other necessary legal faculties, and I (we) hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to my (our) benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on my (our) behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, substituting and revoking substitutions, taking notifications, and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed in on this 6th day of December, 2005
Cambridge, MA, U.S.A.

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

BY: Ian R. Silverman

Ian R. Silverman, Associate General Counsel

Yo (nosotros)

nombre propio y representación de.

con domicilio en

nombre(amos); a

LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

1) Para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, dibujos y modelos industriales, registro de marcas, registro de lemas comerciales, depósito de nombres y enseñanzas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones y cambios de nombre; 2) Elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clases; 3) Intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas de nombre o enseña comerciales; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal, demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos, u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad intelectual; al ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad intelectual.

A este efecto, lo facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la Ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando al descargo respectivo, y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las facultades necesarias, y por este documento desde ahora declaro(amos) válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en mi (nuestro) beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar, o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado, así como la facultad de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en el de de

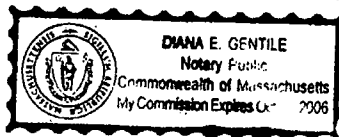
CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned Diana E. Gentile certifies: that the preceding signature(s) reading Jan R. Sijmons is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Assistant General of Millenium Pharmaceuticals, Inc., that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Cambridge, MA in accordance with the Laws of Delaware.

All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

Signed in Cambridge MA on this 6th day of December
of 2005

Diana E. Gentile

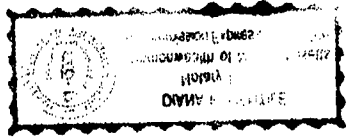
CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

El/la infrascrito(a) _____ certifica: que la(s) firma(s) que antecede(n) y dice(n) _____ es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s) desempeña(n) actualmente el cargo(s) de _____ de _____; que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía existe, cumple su objeto social y está organizada en _____ conforme a las Leyes de _____. Todos los hechos anteriores le constan, por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Firmado en _____ el _____ de _____ de _____.

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires 10/14/2008

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT
SIGNED BY [Signature]
Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
[Signature] day of [Signature]
[Signature] Notary Public
My Commission Expires 10/14/2008





Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
12TH

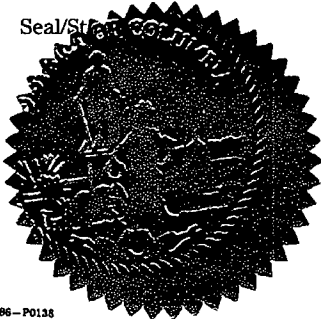
DECEMBER 2005

6. the _____ day of _____

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. 149773

9. Seal/Stamp



86-P0138

10. Signature

Patricia Elwood
Patricia Elwood (interim)

160

Traducción Oficial del Inglés de los sellos, las autenticaciones y la apostilla adjuntas al poder que la compañía MILLENIUM PHARMACEUTICALS INC. domiciliada en Cambridge, Massachussets, Estados Unidos de América, otorga a Luis Patiño Leyva y/o Gustavo Hollmann Restrepo.

[Sello:] DIANA E. GENTILE
Notaria Pública
Estado de Massachussets
Mi comisión expira Octubre 27/2006

CERTIFICO MEDIANTE LA PRESENTE QUE
ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL
SAMI SWANEK 12.8.05

Suscrito y juramentado en mi presencia, el
día de hoy 8 de Diciembre de 2005, un
Notario Público en y para Washington D.C.

ALBERT L. THEMES
NOTARIO PUBLICO DISTRITO DE COLUMBIA
Mi comisión expira 6/14/2009
(Firma y Sello Oficial)

----- (continúa en la 2ª página) -----

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. Distrito de Columbia, Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por: ALBERT L. THEMES
3. En su calidad de: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL
DISTRITO DE COLUMBIA
4. Y lleva el sello oficial: DE NOTARIO PUBLICO EN Y PARA
EL DISTRITO DE COLUMBIA

CERTIFICADO

5. En: Washington D.C.
6. El día: 12 DE DICIEMBRE DE 2005
7. Por: El Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No. 149773
9. Sello: SECRETARÍA DISTRITO DE COLUMBIA
10. Firma: Patricia Elwood (Interina)

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA

COPIA OFICIAL

CESIÓN

EN DONDE Yo / Nosotros quienes están nombrados más adelante como inventores (de aquí en adelante llamados como los Cedentes) han hecho una invención titulada:

INHIBIDORES DE LA ENZIMA NEDD8-ACTIVACIÓN

Para la cual nosotros ejecutamos una solicitud para Cartas de Patente de los Estados Unidos simultáneamente con la presente o presentado una solicitud para u Cartas de Patente de los Estados Unidos el 23 de Agosto de 20112, (Solicitud No. 13 / 592,389) y

EN DONDE MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC., una corporación de los Estados Unidos cuya dirección de apartado postal es 40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (de aquí en adelante referido como Cesionario), está deseoso de obtener todo el derecho, título e interés en y para esta invención en todos los países en todo el mundo, y en y para la Cartas de Patente de los Estados Unidos sobre esta invención y la Cartas de Patente que se emitirán contra esta solicitud;

AHORA POR LO TANTO, que se sepa que para una buena y valiosa consideración el recibo de la cual por parte del Cesionario es por medio de este documento reconocida, nosotros, como Cedentes, hemos vendido, cedido, transferido y hecho que se distribuya y por este acto vendemos, cedemos transferimos y hacemos que se distribuya al Cesionario, sus sucesores legales y cesionarios, la totalidad de nuestro derecho, título e interés en y para esta invención, Solicitud provisional No. 61/526.830, presentada el 24 de Agosto de 2011 (si la hay), y esta solicitud, y todas sus divisiones, y continuaciones de la misma, y todas las Cartas de Patente de los Estados Unidos las cuales puedan ser otorgadas sobre la misma, y todas las re emisiones de la misma, y todos los derechos y reclamaciones de prioridad en cualquier país en el exterior sobre la base de la anterior solicitud provisional (si la hay), así como todos los derechos para reclamar prioridad sobre la base de esta solicitud en cualquier país en el extranjero, y todas las solicitudes para Cartas de Patente las cuales puedan a partir de este momento ser presentadas para esta invención en cualquier país en el extranjero y todas las Cartas de Patente las cuales puedan ser otorgadas sobre esta invención en cualquier país en el extranjero y todas las extensiones, renovaciones y re emisiones de la misma: y Nosotros por medio de este documento autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos y cualquier funcionario de cualquier país en el extranjero cuya responsabilidad sea emitir patentes sobre solicitudes tal y como está escrito anteriormente, para emitir todas las Cartas de Patente para esta invención al Cesionario, sus sucesores y cesionarios, de acuerdo con los términos de esta Cesión.

Y NOSOTROS POR ESTE DOCUMENTO convenimos que nosotros tenemos la totalidad del derecho para transmitir el interés cedido por esta Cesión, y Nosotros no hemos ejecutado y no ejecutaremos ningún acuerdo en conflicto con esta Cesión.

Y NOSOTROS POR ESTE DOCUMENTO además convenimos y acordamos que Nosotros comunicaremos, sin ninguna consideración adicional, con el Cesionario, sus sucesores y cesionarios, cualquier hecho conocido por nosotros con respecto a esta invención, y testificaremos en cualquier proceso legal, firmaremos todo los papeles legales cuando seamos llamados a hacerlo, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos que puedan ser necesarios o deseables para perfeccionar el título para esta invención a dicho Cesionario, sus sucesores o cesionarios, ejecutaremos todas las solicitudes de divisiones, continuaciones y re

emisiones, haremos todos los juramentos legítimos y en general haremos todo lo posible para apoyar al Cesionario, sus sucesores y cesionarios, para obtener y aplicar de manera apropiada la protección de la patente para esta invención en los Estados Unidos y en cualquier país en el extranjero, siendo entendido que cualquier gasto incidental en la ejecución de dichos documentos deberá correr a cargo del Cesionario, sus sucesores y cesionarios.

Y NOSOTROS POR MEDIO DE ESTE DOCUMENTO autorizamos y solicitamos a los abogados a quienes nosotros hemos dado poder en la Declaración y Poder de Abogado en esta solicitud, para insertar aquí en paréntesis (Solicitud No. 13 / 592.389 presentada el 23 de Agosto de 2012) la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud cuando sea conocido.

EN TESTIMONIO DE LO cual, Yo he puesto mi firma y sello este día 8 de octubre de 2012

(Firma ilegible)

Firma del Inventor Ashley Sue MCCARRON
21 Greenfiel Parkway
Bedford, New Hampshire 03110

(Firma ilegible)

Firma de Testigo 1

YONGQUAN HOU

Nombre de Testigo 1 (mecanografiada o manuscrita)

205 River Street, Unidad 1, Waltham, MA 02453

Dirección de Testigo 1

(Firma ilegible)

Firma de Testigo 2

STEPHEN CRITCHLEY

Nombre de Testigo 2 (mecanografiada o manuscrita)

20 CARTER ROAD, Braintree, MA 02184

Dirección de Testigo 2

EN TESTIMONIO DE LOS CUAL, Yo he puesto mi firma y sello este día 3 de octubre de 2012

(Firma ilegible)

Firma del Inventor Todd B. Sells
1 Davis Road
Southborough, Massachusetts 01772

(Firma ilegible)

Firma de Testigo 1

CHARLES J McINTYRE

Nombre de Testigo 1 (mecanografiada o manuscrita)

230 Brookline St, Apt 1, Cambridge, MA 02139

Dirección de Testigo 1

(Firma ilegible)

Firma de Testigo 2
DAVID S. LOK
Nombre de Testigo 2 (mecanografiada o manuscrita)
17 Otis St # 605, Cambridge, MA 02141
Dirección de Testigo 2

EN TESTIMONIO DE LOS CUAL, Yo he puesto mi firma y sello este día 1 de octubre de 2012
(Firma ilegible)
Firma del Inventor Matthew STIRLING
 1 Huckleberry Lane
 Randolph, Massachusetts 02368

(Firma ilegible)
Firma de Testigo 1
IAN ARMITAGE
Nombre de Testigo 1 (mecanografiada o manuscrita)
8 CONCORD ROAD, STONEHAM, MA 02180
Dirección de Testigo 1

(Firma ilegible)
Firma de Testigo 2
ANDREW HORDY
Nombre de Testigo 2 (mecanografiada o manuscrita)
14 CIRCUIT ROAD, MEDFORD, MA 02155
Dirección de Testigo 2

EN TESTIMONIO DE LOS CUAL, Yo he puesto mi firma y sello este día 3 de octubre de 2012
(Firma ilegible)
Firma del Inventor Stephen G. STROUD
 53 Tesla Avenue
 Medford, Massachusetts 02155

(Firma ilegible)
Firma de Testigo 1
David P Cardin
Nombre de Testigo 1 (mecanografiada o manuscrita)
26 Fair view Ave, Wilmington, MA 01887
Dirección de Testigo 1

(Firma ilegible)

Firma de Testigo 2

CHARLES J McINTYRE

Nombre de Testigo 2 (mecanografiada o manuscrita)

230 Brookline St, Apt 1, Cambridge, MA 02139

Dirección de Testigo 2

165

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. 08047.0056-00000

ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, the below named Inventor(s) (hereinafter referred to as Assignor(s)) have made an invention entitled:

INHIBITORS OF NEDD8-ACTIVATING ENZYME

for which I/We executed an application for United States Letters Patent concurrently herewith or filed an application for United States Letters Patent on August 23, 2012, (Application No. 13/592,389); and

WHEREAS, **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.**, a corporation of the **UNITED STATES** whose post office address is **40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139** (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to the application for United States Letters Patent on this invention and the Letters Patent to be issued upon this application;

NOW THEREFORE, be it known that, for good and valuable consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, I/We, as Assignor(s), have sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, provisional Application No. 61/526,830, filed August 24, 2011 (if any), and this application, and all divisions, and continuations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority in any foreign country on the basis of the above provisional application (if any), as well as all rights to claim priority on the basis of this application in any foreign country, and all applications for Letters Patent which may hereafter be filed for this invention in any foreign country and all Letters Patent which may be granted on this invention in any foreign country, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and I/We hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any foreign country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment;

AND, I/WE HEREBY covenant that I/We have the full right to convey the interest assigned by this Assignment, and I/We have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment;

AND, I/WE HEREBY further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

AND, I/WE HEREBY authorize and request the attorneys I/we have empowered in the Declaration and Power of Attorney in this application, to insert here in parentheses (Application No. 13/592,389 filed August 23, 2012) the filing date and application number of said application when known.

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)

Attorney Docket No. 08047.0056-00000

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 8 day of October, 2012.

Ashley Sue McCarron
Signature of Inventor **Ashley Sue MCCARRON**
21 Greenfield Parkway
Bedford, New Hampshire 03110

Yongquan Hou
Witness 1 Signature

YONGQUAN HOU
Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

205 river Street, Unit 1, Waltham, MA 02453
Witness 1 Address

[Signature]
Witness 2 Signature

STEPHEN CRITCHLEY
Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

20 CARTER ROAD, BRAINTREE, MA, 02184
Witness 2 Address

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)

Attorney Docket No. 08047.0056-00000

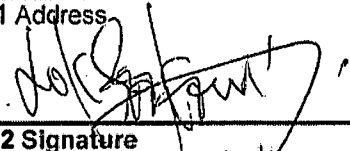
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 3rd day of October, 2012.


Signature of Inventor **Todd B. SELLS**
1 Davis Road
Southborough, Massachusetts 01772

Charles J. McIntyre
Witness 1 Signature
Charles J. McIntyre

Witness 1 (Typed or Handwritten) Name
230 Brookline St. Apt 1 Cambridge, MA 02139

Witness 1 Address


Witness 2 Signature

David S. Lok
Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

17 Otis St. #605, Cambridge MA 02141
Witness 2 Address

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. 08047.0056-00000

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 1 day of
OCTOBER, 2012.

M. Stirling
Signature of Inventor **Matthew STIRLING**
1 Huckleberry Lane
Randolph, Massachusetts 02368

Colin
Witness 1 Signature

IAN ARMITAGE
Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

8 CONCORD ROAD, STONEHAM, MA 02180.
Witness 1 Address

Andrew Hardy
Witness 2 Signature

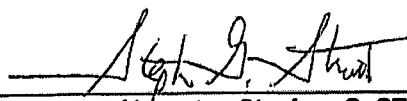
Andrew Hardy
Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

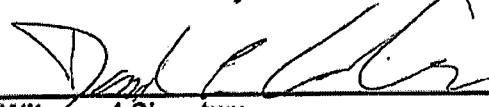
74 Cirevit rd. Medford, MA 02155
Witness 2 Address

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)

Attorney Docket No. 08047.0056-00000

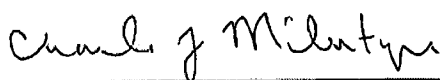
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and seal this 30 day of
OCTOBER, 2012.


Signature of Inventor **Stephen G. STROUD**
53 Tesla Avenue
Medford, Massachusetts 02155


Witness 1 Signature

David P Cardin
Witness 1 (Typed or Handwritten) Name

26 Fairview Ave Wilmington, MA 01887
Witness 1 Address


Witness 2 Signature
Charles J. McIntyre

Witness 2 (Typed or Handwritten) Name

230 Brookline St. Apt. 1 Cambridge, MA 02139
Witness 2 Address

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0024365

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2014 - 15:24:20

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.

NI 800.240.450

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589998065	04/03/2014	57.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589998986	04/03/2014	1.351.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Cliente: Finnegan, Henderson
Farabow

Ref : 8020512

Solicitud patente de Invencción

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-052377- -00000-0000

Fecha: 2014-03-12 10:11:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172 173

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 4 de 2014 - 15:24:21

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0024366

Bogotá D.C., Marzo 04 de 2014 - 15:24:20

RECIBIDO DE : PRIETO & CARRIZOSA S.A.

NI 800.240.450

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589998065	04/03/2014	57.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	589998986	04/03/2014	1.351.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	372.000.00
			\$372.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Cliente: Finnegan, Henderson, Farabow

Ref: 8020511

Solicitud Reivindicaciones (12)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-052377- -00000-0000

Fecha: 2014-03-12 10:11:09
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 172 173

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 4 de 2014 - 15:24:21

SUSTITUCIÓN DE PODER

Patente de Invención: INHIBIDORES DE LA ENZIMA ACTIVADORA DE NEDD8

Solicitante: MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

LUÍS PATIÑO LEYVA, mayor de edad, domiciliado en Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, atentamente manifiesto a usted, que sustituyo el poder que me ha sido conferido, en la persona del doctor **MAURICIO PATIÑO BONNET**, domiciliado en Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 73583, con las mismas facultades con que me fue otorgado para este caso.

Señor Superintendente,



LUÍS PATIÑO LEYVA

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

Acepto la sustitución,

MAURICIO PATIÑO BONNET

C.C. No. 11.342.699 de Zipaquirá

T.P. No. 73583



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-052377- -00000-0000

Fecha: 2014-03-12 10:11:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 172 173

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILID, ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐