



Organización y
Digitalización CSA Ltda

INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD DE

PCT

PATENTE DE INVENCION

PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-83536

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: INHIBIDORES DE ENZIMAS ACTIVADORAS E1

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 47/104

71. SOLICITANTE: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: 40 Landsdowne Street, Cambridge,
Massachussets 02139, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. APODERADO: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

22. BOGOTA, D.C.,

12 AGO. 2008

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083536-00000-0000

Fecha: 2008-08-12 14:33:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC

Dirección: 40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Cambridge, Massachusetts 02139, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: Delaware, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Teléfono: Fax:
E-mail:C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: Cual: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA

Dirección: Calle 94A No. 7A-09

Teléfono: 6107420 Fax: 6100706

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐
Cual: _____

Número 2.930.616 TPA 2698

4

INVENTOR (ES) (72)

STEVEN P. LANGSTON

164 Mill Road
North Andover, MA 01845
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

STEPAN VYSKOCIL

24 Hovey Street
Watertown, MA 02472
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

EDWARD J. OLHAVA

19 Jay Street
Cambridge, MA 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/002560

Fecha 31/01/2007

Publicación Internacional No. WO 2007/092213 A2

Fecha 16/08/2007

6

Título (54)

INHIBIDORES DE ENZIMAS ACTIVADORAS E1

7

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04, C07H 19/14, A61P 35/00, A61K 31/519

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

02/02/2006

60764,487

9

Comprobante de pago No. 08-63,290

Fecha Agosto 8 de 2008

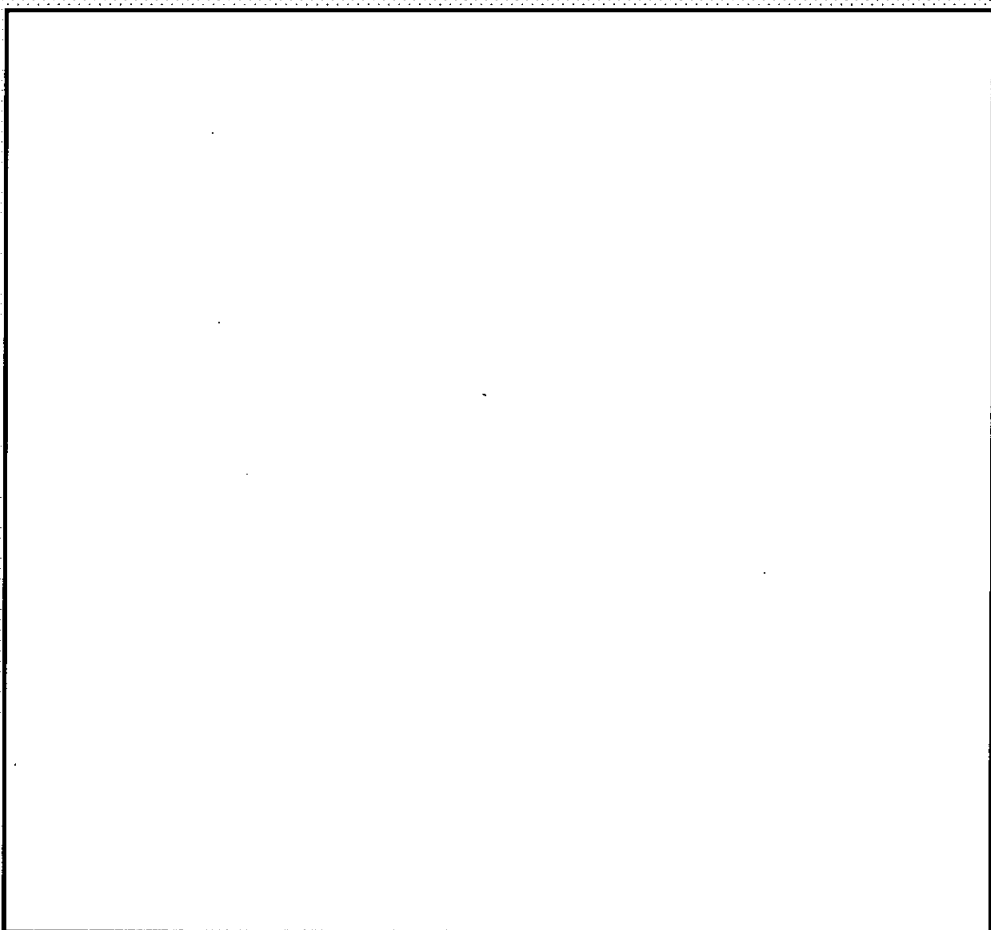
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Tarjeta Propietario, Extracto para la Publicación

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUIS PATINO LEYVA
FIRMA: 
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá - T.P.A. 2698 CSJ

12 AGO 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 63,290
FECHA : AGOSTO 8 DE 2008



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81234031	08/08/2008	1,544,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTIFICADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDAG. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

I, 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 enshins 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 enshins 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

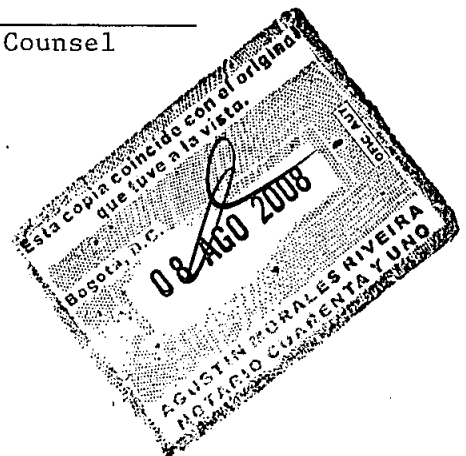
Yo (nosotros), obrando en nombre propio y representación de, con domicilio en nombre(amos) a **LUIS PATIÑO LEYVA y/o GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO**, con domicilio en Bogotá D.C., República de Colombia, apoderado verdadero y legal, con poder especial, amplio y suficiente:

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 enseñas comerciales, registros sanitarios, derechos de autor y nombres de dominio así como sus traspasos, 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 creyeren 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.

Esté 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



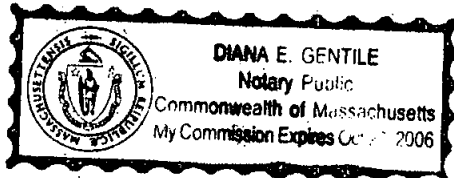
CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned Diana E. Gentile certifies: that the preceding signature(s) reading Ian R. Silveira is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Assistant General Counsel 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.

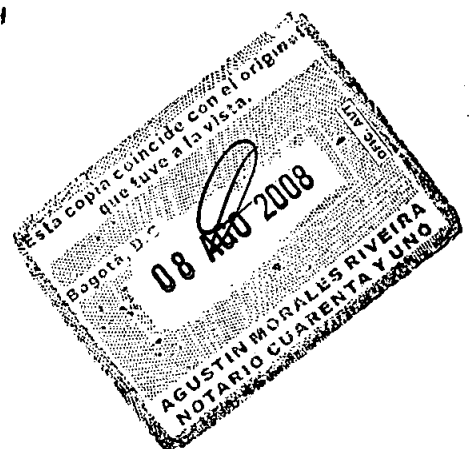
Signed in Cambridge, MA on this 6th day of December
of 2005

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 _____





Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

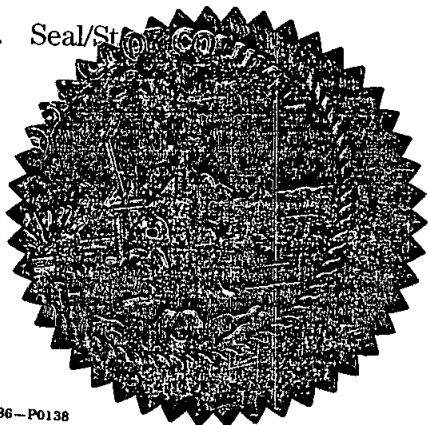
1. *District of Columbia*
United States of America

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

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)



7

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

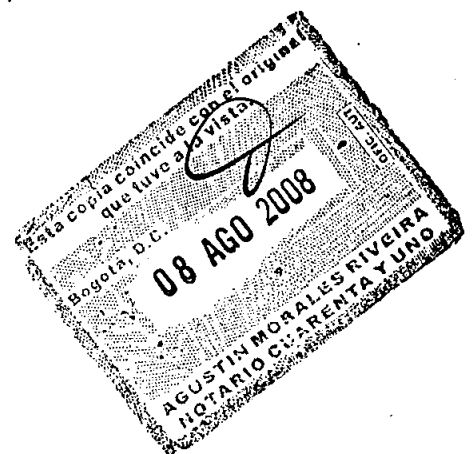
CERTIFICO MEDIANTE LA PRESENTE QUE
ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL

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

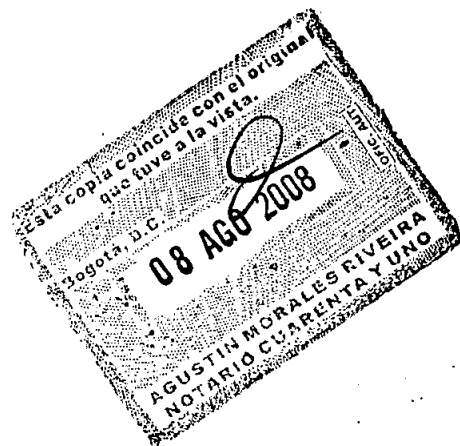
CERTIFICADO

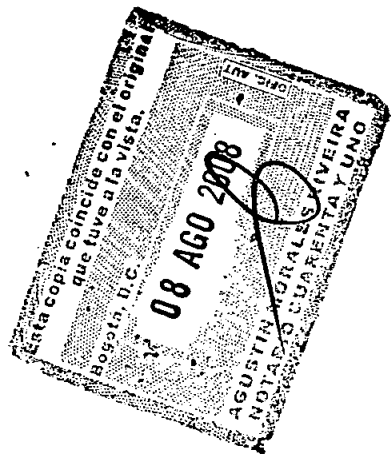
5. En: Washington D.C.
6. El día: 12 DE DICIEMBRE DE 2005
7. Por: El Secretario del Distrito de Columbia
8. Bajo el No. 149773
9. Sello: SECRETARÍA DISTRITO DE COLUMBIA
10. Firma: Patricia Elwood (Interina)

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ

Traductor Oficial

Res. 911 de Mayo 1988 MINJUSTICIA





MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES

2007 SET 20 P 12:00

[Signature]
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 BOGOTÁ D.C.

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD
 DEL TEXTO

899257
Jose Mendes
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/092213 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07H 19/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/002560

(22) International Filing Date: 31 January 2007 (31.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/764,487 2 February 2006 (02.02.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MIL-
LENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 40
Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LANGSTON,
Steven, P. [GB/US]; 164 Mill Road, North Andover, MA
01845 (US). OLHAVA, Edward, J. [US/US]; 19 Jay
Street, Cambridge, MA 02139 (US). VYSKOCIL, Stepan
[CZ/US]; 24 Hovey Street, Watertown, MA 02472 (US).

(74) Agent: KLUNDER, Janice, M.; Millennium Pharmaceu-
ticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2007/092213 A2

(54) Title: INHIBITORS OF E1 ACTIVATING ENZYME

(57) Abstract: This invention relates to compounds that inhibit E1 activating enzymes, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and methods of using the compounds. The compounds are useful for treating disorders, particularly cell proliferation disorders, including cancers, inflammatory and neurodegenerative disorders; and inflammation associated with infection and cachexia.

INHIBITORS OF E1 ACTIVATING ENZYMES

Field of the Invention

[001] This invention relates to compounds, compositions and methods for the treatment of various disorders, particularly disorders of cell proliferation, including cancers, and inflammatory disorders. In particular, the invention provides compounds which inhibit the activity of E1 type activating enzymes.

Background of the Invention

[002] The post-translational modification of proteins by ubiquitin-like molecules (ubls) is an important regulatory process within cells, playing key roles in controlling many biological processes including cell division, cell signaling and the immune response. Ubls are small proteins that are covalently attached to a lysine on a target protein via an isopeptide linkage with a C-terminal glycine of the ubl. The ubiquitin-like molecule alters the molecular surface of the target protein and can affect such properties as protein-protein interactions, enzymatic activity, stability and cellular localization of the target.

[003] Ubiquitin and other ubls are activated by a specific E1 enzyme which catalyzes the formation of an acyl-adenylate intermediate with the C-terminal glycine of the ubl. The activated ubl molecule is then transferred to the catalytic cysteine residue within the E1 enzyme through formation of a thioester bond intermediate. The E1-ubl intermediate and an E2 associate, resulting in a thioester exchange wherein the ubl is transferred to the active site cysteine of the E2. The ubl is then conjugated to the target protein, either directly or in conjunction with an E3 ligase, through isopeptide bond formation with the amino group of a lysine side chain in the target protein.

[004] The biological consequence of ubl modification depends on the target in question. Ubiquitin is the best characterized of the ubls and a consequence of modification by ubiquitination is the degradation of poly-ubiquitinated proteins by the 26S proteasome. Ubiquitin is conjugated to its target proteins through an enzymatic cascade involving its specific E1 activating enzyme, Uba1 (ubiquitin activating enzyme, UAE), a conjugating enzyme from the family of E2s, and a ubiquitin ligase from either the RING or HECT classes of E3s. See, Huang *et al.*, *Oncogene*.23:1958-71 (2004). Target specificity is controlled by the particular combination of E2 and E3 protein, with >40 E2s and >100 E3s being known at present. In addition to ubiquitin, there are at least 10 ubiquitin-like proteins, each believed to be activated by a specific E1 activating enzyme and processed through similar but distinct

downstream conjugation pathways. Other ubls for which E1 activating enzymes have been identified include Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) and the SUMO family (Aos1-Uba2).

[005] The ubl Nedd8 is activated by the heterodimer Nedd8-activating enzyme (APPBP1-Uba3) (NAE) and is transferred to a single E2 (Ubc12), ultimately resulting in ligation to cullin proteins. The function of neddylation is the activation of cullin-based ubiquitin ligases involved in the ubiquitination and hence turnover of many cell cycle and cell signaling proteins, including p27 and I- κ B. See Pan *et al.*, *Oncogene*. 23:1985-97, (2004). The ubl SUMO is activated by the heterodimer sumo activating enzyme (Aos1-Uba2) (SAE) and is transferred to a single E2 (Ubc9), followed by coordination with multiple E3 ligases, ultimately resulting in sumoylation of target proteins. Sumo modification can affect the cellular localization of target proteins and proteins modified by SUMO family members are involved in nuclear transport, signal transduction and the stress response. See Seeler and Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol*. 4:690-9, (2003). The function of sumoylation includes activation of cell signaling pathways (*e.g.*, cytokine, WNT, growth factor, and steroid hormone signaling) involved in transcription regulation; as well as pathways involved in control of genomic integrity (*e.g.*, DNA replication, response to DNA damage, recombination and repair). See Muller *et al.*, *Oncogene*. 23:1998-2006, (2004). There are other ubls (*e.g.*, ISG15, FAT10, Apg12p) for which the biological functions are still under investigation.

[006] A particular pathway of importance which is regulated via E1 activating enzyme activities is the ubiquitin-proteasome pathway (UPP). As discussed above, the enzymes UAE and NAE regulate the UPP at two different steps in the ubiquitination cascade. UAE activates ubiquitin in the first step of the cascade, while NAE, via activation of Nedd8, is responsible for the activation of the cullin based ligases, which in turn are required for the final transfer of ubiquitin to certain target proteins. A functional UPP pathway is required for normal cell maintenance. The UPP plays a central role in the turnover of many key regulatory proteins involved in transcription, cell cycle progression and apoptosis, all of which are important in disease states, including tumor cells. See, *e.g.*, King *et al.*, *Science* 274: 1652-1659 (1996); Vorhees *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9: 6316-6325 (2003); and Adams *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 4: 349-360 (2004). Proliferating cells are particularly sensitive to inhibition of the UPP. See, Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: 855-860 (1977). The role of the UPP pathway in oncogenesis has led to the investigation of proteasome

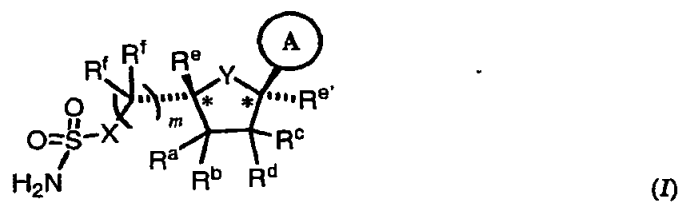
inhibition as a potential anticancer therapy. For example, modulation of the UPP pathway by inhibition of the 26S proteasome by VELCADE® (bortezomib) has proven to be an effective treatment in certain cancers and is approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. Examples of proteins whose levels are controlled by cullin-based ubiquitin ligases which are downstream of NAE and UAE activity include the CDK inhibitor p27^{Kip1} and the inhibitor of NF-κB, IκB. See, Podust *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 4579-4584, (2000), and Read *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 20: 2326-2333, (2000). Inhibition of the degradation of p27 is expected to block the progression of cells through the G1 and S phases of the cell cycle. Interfering with the degradation of IκB should prevent the nuclear localization of NF-κB, transcription of various NF-κB-dependent genes associated with the malignant phenotype, and resistance to standard cytotoxic therapies. Additionally, NF-κB plays a key role in the expression of a number of pro-inflammatory mediators, implicating a role for such inhibitors in inflammatory diseases. Furthermore, inhibition of UPP has been implicated as a useful target for additional therapeutics, such as inflammatory disorders, including, *e.g.*, rheumatoid arthritis, asthma, multiple sclerosis, psoriasis and reperfusion injury; neurodegenerative disorders, including *e.g.*, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, triplet repeat disorders; neuropathic pain; ischemic disorders, *e.g.*, stroke, infarction, kidney disorders; and cachexia. See, *e.g.*, Elliott and Ross, *Am J Clin Pathol.* 116:637-46 (2001); Elliott *et al.*, *J Mol Med.* 81:235-45 (2003); Tarlac and Storey, *J. Neurosci. Res.* 74: 406-416 (2003); Mori *et al.*, *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 al.*, *Am J Physiol.* 27:E332-41 (1999).

[007] Targeting E1 activating enzymes provides a unique opportunity to interfere with a variety of biochemical pathways important for maintaining the integrity of cell division and cell signaling. E1 activating enzymes function at the first step of ubl conjugation pathways; thus, inhibition of an E1 activating enzyme will specifically modulate the downstream biological consequences of the ubl modification. As such, inhibition of these activating enzymes, and the resultant inhibition of downstream effects of ubl-conjugation, represents a method of interfering with the integrity of cell division, cell signaling, and several aspects of cellular physiology which are important for disease mechanisms. Thus, E1 enzymes such as UAE, NAE, and SAE, as regulators of diverse

cellular functions, are potentially important therapeutic targets for the identification of novel approaches to treatment of diseases and disorders.

Description of the Invention

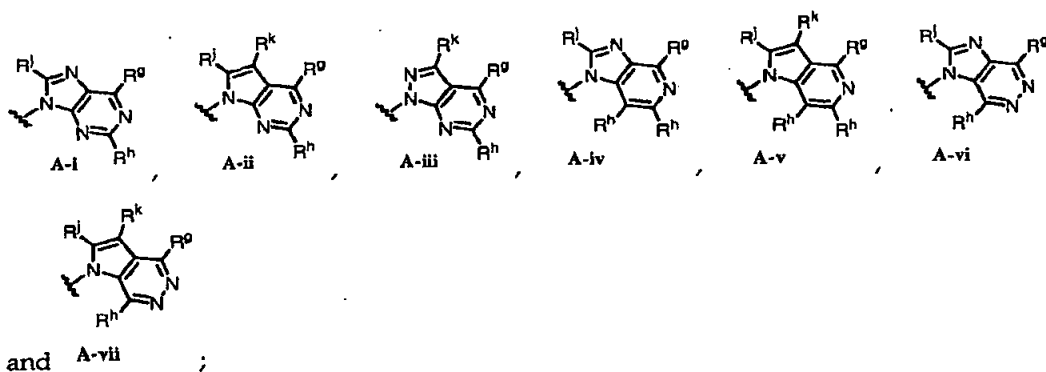
[008] This invention provides compounds that are effective inhibitors of E1 activating enzymes, particularly NAE. The compounds are useful for inhibiting E1 activity *in vitro* and *in vivo*, and are useful for the treatment of disorders of cell proliferation, particularly cancers, and other disorders associated with E1 activity. Compounds of the invention are of the general formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate relative stereochemistry;

Ring A is selected from the group consisting of:



wherein one ring nitrogen atom in Ring A optionally is oxidized;

X is $-C(R^n)_2$, $-N(R^n)-$, or $-O-$;

Y is $-O-$, $-S-$, or $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^a and R^b together form $=O$; or R^a and R^c together form a bond;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic; or R^b and R^a together form $=O$; or R^b , taken together with R^d and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^b , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^c and R^a together form a bond; or R^c and R^d together form $=O$;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic; or R^d and R^c together form $=O$; or R^d , taken together with R^b and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^d , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^e is hydrogen, or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or

C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^b and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^d and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic, provided that if X is -O- or -NH-, then R^f is not fluoro; or two R^f taken together form =O; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or one R^f , taken together with an adjacent R^n and the intervening carbon atoms, forms a cyclopropyl ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or one R^f and one R^n together form a double bond;

each R^n is independently hydrogen or fluoro; or one R^n , taken together with an adjacent R^f and the intervening carbon atoms forms a cyclopropyl ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or one R^n and one R^f together form a double bond;

R^2 is hydrogen, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^5 is hydrogen, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$

-N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶,
 -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵,
 -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂,
 -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, or an
 optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group;

R^l is hydrogen, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

R^k is hydrogen, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group;

R^m is hydrogen, fluoro, -N(R⁴)₂, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group; or R^m and Rⁿ together form =O or =C(R⁵)₂; or R^m and R^e, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or R^m and R^d, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic;

Rⁿ is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group; or R^m and Rⁿ together form =O or =C(R⁵)₂;

each R⁴ independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R⁴ on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

R^{4x} is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ fluoroalkyl, or C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ fluoroalkyl, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and

each R^5 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

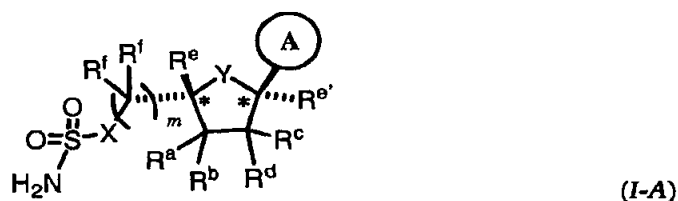
each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

each R^6 independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

and

m is 0, 1, 2, or 3, provided that Y is $-C(R^m)(R^n)-$ when m is 0.

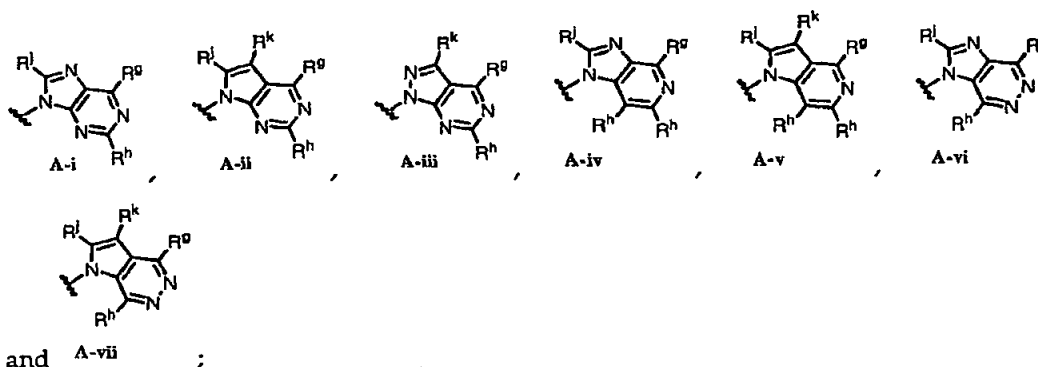
[009] In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (I), characterized by formula (I-A):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate relative stereochemistry;

Ring A is selected from the group consisting of:



wherein one ring nitrogen atom in Ring A optionally is oxidized;

X is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$, or $-\text{O}-$;

Y is $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, or $-\text{C}(\text{R}^m)(\text{R}^n)-$;

R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, C_{1-4} fluoroaliphatic, or a C_{1-4} aliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, C_{1-4} fluoroaliphatic, or a C_{1-4} aliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^e is hydrogen, or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^f is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic, provided that if X is $-\text{O}-$ or $-\text{NH}-$, then R^f is not fluoro; or two R^f taken together form $=\text{O}$; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^g is hydrogen, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$,

-N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶,
 -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵,
 -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂,
 -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, or an
 optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group;

Rⁱ is hydrogen, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

R^k is hydrogen, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group;

R^m is hydrogen, fluoro, -N(R⁴)₂, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group; and

Rⁿ is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group; or

R^m and Rⁿ together form =O or =C(R⁵)₂;

each R⁴ independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R⁴ on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

R^{4x} is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ fluoroalkyl, or C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ fluoroalkyl, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y}, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and

each R⁵ independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

each R^6 independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;
and

m is 1, 2, or 3.

[010] Compounds of the invention include those described generally above, and are further defined and illustrated by the detailed description and examples herein.

[011] As used herein, the term "E1," "E1 enzyme," or "E1 activating enzyme" refers to any one of a family of related ATP-dependent activating enzymes involved in activating or promoting ubiquitin or ubiquitin-like (collectively "ubl") conjugation to target molecules. E1 activating enzymes function through an adenylation/thioester intermediate formation to transfer the appropriate ubl to the respective E2 conjugating enzyme through a transthioylation reaction. The resulting activated ubl-E2 promotes ultimate conjugation of the ubl to a target protein. A variety of cellular proteins that play a role in cell signaling, cell cycle, and protein turnover are substrates for ubl conjugation which is regulated through E1 activating enzymes (*e.g.*, NAE, UAE, SAE). Unless otherwise indicated by context, the term "E1 enzyme" is meant to refer to any E1 activating enzyme protein, including, without limitation, nedd8 activating enzyme (NAE (APPBP1/Uba3)), ubiquitin activating enzyme (UAE (Uba1)), sumo activating enzyme (SAE (Aos1/Uba2)), or ISG15 activating enzyme (Ube1L), preferably human NAE, SAE or UAE, and more preferably NAE.

[012] The term "E1 enzyme inhibitor" or "inhibitor of E1 enzyme" is used to signify a compound having a structure as defined herein, which is capable of interacting with an E1 enzyme and inhibiting its enzymatic activity. Inhibiting E1 enzymatic activity means reducing the ability of an E1 enzyme to activate ubiquitin like (ubl) conjugation to a substrate peptide or protein (*e.g.*, ubiquitination, neddylation, sumoylation). In various embodiments, such reduction of E1 enzyme activity is at least about 50%, at least about 75%, at least about 90%, at least about 95%, or at least about 99%. In various embodiments, the concentration of E1 enzyme inhibitor required to reduce an E1 enzymatic activity is less than about 1 μ M, less than about 500 nM, less than about 100 nM, less than about 50 nM, or less than about 10 nM.

[013] In some embodiments, such inhibition is selective, *i.e.*, the E1 enzyme inhibitor reduces the ability of one or more E1 enzymes (*e.g.*, NAE, UAE, or SAE) to promote

ubiquitin conjugation to substrate peptide or protein at a concentration that is lower than the concentration of the inhibitor that is required to produce another, unrelated biological effect. In some such embodiments, the E1 enzyme inhibitor reduces the activity of one E1 enzyme at a concentration that is lower than the concentration of the inhibitor that is required to reduce enzymatic activity of a different E1 enzyme. In other embodiments, the E1 enzyme inhibitor also reduces the enzymatic activity of another E1 enzyme, preferably one that is implicated in regulation of pathways involved in cancer (*e.g.*, NAE and UAE).

[014] The term "about" is used herein to mean approximately, in the region of, roughly, or around. When the term "about" is used in conjunction with a numerical range, it modifies that range by extending the boundaries above and below the numerical values set forth. In general, the term "about" is used herein to modify a numerical value above and below the stated value by a variance of 10%.

[015] The term "aliphatic", as used herein, means straight-chain, branched or cyclic C_1 - C_{12} hydrocarbons which are completely saturated or which contain one or more units of unsaturation, but which are not aromatic. For example, suitable aliphatic groups include substituted or unsubstituted linear, branched or cyclic alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof, such as cycloalkyl, (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl. In various embodiments, the aliphatic group has one to ten, one to eight, one to six, one to four, or one, two, or three carbons.

[016] The terms "alkyl", "alkenyl", and "alkynyl", used alone or as part of a larger moiety, refer to a straight and branched chain aliphatic group having from one to twelve carbon atoms. For purposes of the present invention, the term "alkyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule is a saturated carbon atom. However, an alkyl group may include unsaturation at other carbon atoms. Thus, alkyl groups include, without limitation, methyl, ethyl, propyl, allyl, propargyl, butyl, pentyl, and hexyl. The term "alkoxy" refers to an -O-alkyl radical.

[017] For purposes of the present invention, the term "alkenyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a carbon-carbon double bond. Alkenyl groups include, without limitation, vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl, and 1-hexenyl.

[018] For purposes of the present invention, the term "alkynyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a

carbon-carbon triple bond. Alkynyl groups include, without limitation, ethynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, 1-pentynyl, and 1-hexynyl.

[019] The term "cycloaliphatic", used alone or as part of a larger moiety, refers to a saturated or partially unsaturated cyclic aliphatic ring system having from 3 to about 14 members, wherein the aliphatic ring system is optionally substituted. In some embodiments, the cycloaliphatic is a monocyclic hydrocarbon having 3-8 or 3-6 ring carbon atoms. Nonlimiting examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, and cyclooctadienyl. In some embodiments, the cycloaliphatic is a bridged or fused bicyclic hydrocarbon having 6-12, 6-10, or 6-8 ring carbon atoms, wherein any individual ring in the bicyclic ring system has 3-8 members.

[020] In some embodiments, two adjacent substituents on a cycloaliphatic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "cycloaliphatic" includes aliphatic rings that are fused to one or more aryl, heteroaryl, or heterocyclyl rings. Nonlimiting examples include indanyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaliny, decahydronaphthyl, or tetrahydronaphthyl, where the radical or point of attachment is on the aliphatic ring.

[021] The terms "haloaliphatic", "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" refer to an aliphatic, alkyl, alkenyl or alkoxy group, as the case may be, which is substituted with one or more halogen atoms. As used herein, the term "halogen" or "halo" means F, Cl, Br, or I. The term "fluoroaliphatic" refers to a haloaliphatic wherein the halogen is fluoro.

[022] The terms "aryl" and "ar-", used alone or as part of a larger moiety, *e.g.*, "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refer to a C_6 to C_{14} aromatic hydrocarbon, comprising one to three rings, each of which is optionally substituted. Preferably, the aryl group is a C_{6-10} aryl group. Aryl groups include, without limitation, phenyl, naphthyl, and anthracenyl. In some embodiments, two adjacent substituents on an aryl ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "aryl", as used herein, includes groups in which an aromatic ring is fused to one or more heteroaryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring. Nonlimiting examples of such fused ring systems include indolyl, isoindolyl, benzothienyl,

benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, fluorenyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolyl, phenoxazinyl, benzodioxanyl, and benzodioxolyl. An aryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "aryl" may be used interchangeably with the terms "aryl group", "aryl moiety", and "aryl ring".

[023] An "aralkyl" or "arylalkyl" group comprises an aryl group covalently attached to an alkyl group, either of which independently is optionally substituted. Preferably, the aralkyl group is C_{6-10} aryl(C_{1-6})alkyl, including, without limitation, benzyl, phenethyl, and naphthylmethyl.

[024] The terms "heteroaryl" and "heteroar-", used alone or as part of a larger moiety, *e.g.*, heteroaralkyl, or "heteroaralkoxy", refer to groups having 5 to 14 ring atoms, preferably 5, 6, 9, or 10 ring atoms; having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array; and having, in addition to carbon atoms, from one to four heteroatoms. The term "heteroatom" refers to nitrogen, oxygen, or sulfur, and includes any oxidized form of nitrogen or sulfur, and any quaternized form of a basic nitrogen. Thus, when used in reference to a ring atom of a heteroaryl, the term "nitrogen" includes an oxidized nitrogen (as in pyridine *N*-oxide). Certain nitrogen atoms of 5-membered heteroaryl groups also are substitutable, as further defined below. Heteroaryl groups include, without limitation, thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indoliziny, purinyl, naphthyridinyl, and pteridinyl.

[025] In some embodiments, two adjacent substituents on a heteroaryl ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heteroaryl" and "heteroar-", as used herein, also include groups in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalyl, 4*H*-quinoliziny, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl,

tetrahydroisoquinoliny, and pyrido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-one. A heteroaryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the terms "heteroaryl ring", or "heteroaryl group", any of which terms include rings that are optionally substituted. The term "heteroaralkyl" refers to an alkyl group substituted by a heteroaryl, wherein the alkyl and heteroaryl portions independently are optionally substituted.

[026] As used herein, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" refer to an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic group having 0-6, preferably 0-4 ring heteroatoms, and having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array. Thus, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" encompass both aryl and heteroaryl groups.

[027] As used herein, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclic radical", and "heterocyclic ring" are used interchangeably and refer to a stable 3- to 7-membered monocyclic, or to a fused 7- to 10-membered or bridged 6- to 10-membered bicyclic heterocyclic moiety that is either saturated or partially unsaturated, and having, in addition to carbon atoms, one or more, preferably one to four, heteroatoms, as defined above. When used in reference to a ring atom of a heterocycle, the term "nitrogen" includes a substituted nitrogen. As an example, in a heterocyclyl ring having 1-3 heteroatoms selected from oxygen, sulfur or nitrogen, the nitrogen may be N (as in 3,4-dihydro-2H-pyrrolyl), NH (as in pyrrolidinyl), or NR (as in N-substituted pyrrolidinyl). A heterocyclic ring can be attached to its pendant group at any heteroatom or carbon atom that results in a stable structure, and any of the ring atoms can be optionally substituted. Examples of such saturated or partially unsaturated heterocyclic radicals include, without limitation, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, decahydroquinoliny, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholiny, and quinuclidinyl.

[028] In some embodiments, two adjacent substituents on a heterocyclic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclyl ring", "heterocyclic group", "heterocyclic moiety", and "heterocyclic radical", are used interchangeably herein, and include groups in which a heterocyclyl ring is fused to one or more aryl, heteroaryl, or cycloaliphatic rings, such as

indolyl, 3H-indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolyl, where the radical or point of attachment is on the heterocyclyl ring. A heterocyclyl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heterocyclalkyl" refers to an alkyl group substituted by a heterocyclyl, wherein the alkyl and heterocyclyl portions independently are optionally substituted.

[029] As used herein, the term "partially unsaturated" refers to a ring moiety that includes at least one double or triple bond between ring atoms. The term "partially unsaturated" is intended to encompass rings having multiple sites of unsaturation, but is not intended to include aryl or heteroaryl moieties, as herein defined.

[030] The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers typically comprise an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. In some embodiments, the linker is a C₁₋₆ alkylene chain which is optionally substituted.

[031] The term "alkylene" refers to a bivalent alkyl group. An "alkylene chain" is a polymethylene group, i.e., -(CH₂)_n-, wherein n is a positive integer, preferably from one to six, from one to four, from one to three, from one to two, or from two to three. A substituted alkylene chain is a polymethylene group in which one or more methylene hydrogen atoms is replaced with a substituent. Suitable substituents include those described below for a substituted aliphatic group. An alkylene chain also may be substituted at one or more positions with an aliphatic group or a substituted aliphatic group.

[032] An alkylene chain also can be optionally interrupted by a functional group. An alkylene chain is "interrupted" by a functional group when an internal methylene unit is replaced with the functional group. Examples of suitable "interrupting functional groups" include -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R*)-, -N(R*)-, -N(R*)CO-, -N(R*)C(O)N(R*)-, -N(R*)CO₂-, -C(O)N(R*)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R*)-, -C(NR*)=N-, -C(OR*)=N-, -N(R*)-N(R*)-, or -N(R*)S(O)₂-. Each R*, independently, is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group, or two R* on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a five to eight membered aromatic or non-aromatic ring having, in addition to the nitrogen atom, zero to two ring heteroatoms selected from N, O, and S. Each R*

independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group.

[033] Examples of C_{3-6} alkylene chains that have been "interrupted" with -O- include $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, and $-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)-$. Other examples of alkylene chains that are "interrupted" with functional groups include $-\text{CH}_2\text{GCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{G}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{G}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{CH}_2\text{G}(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{GCH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{G}(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{G}(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{G}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)_3\text{G}(\text{CH}_2)_2-$, and $-(\text{CH}_2)_4\text{G}(\text{CH}_2)-$, wherein G is one of the "interrupting" functional groups listed above.

[034] For purposes of clarity, all bivalent groups described herein, including, *e.g.*, the alkylene chain linkers described above and the variables V^1 , V^2 , T^1 , T^2 , T^3 , and T^4 , are intended to be read from left to right, with a corresponding left-to-right reading of the formula or structure in which the variable appears.

[035] One of ordinary skill in the art will recognize that when an alkylene chain having an interruption is attached to a functional group, certain combinations are not sufficiently stable for pharmaceutical use. Only stable or chemically feasible compounds are within the scope of the present invention. A stable or chemically feasible compound is one in which the chemical structure is not substantially altered when kept at a temperature from about -80°C to about $+40^\circ\text{C}$, preferably from about -20°C to about $+40^\circ\text{C}$, in the absence of moisture or other chemically reactive conditions, for at least a week, or a compound which maintains its integrity long enough to be useful for therapeutic or prophylactic administration to a patient.

[036] The term "substituted", as used herein, means that a hydrogen radical of the designated moiety is replaced with the radical of a specified substituent, provided that the substitution results in a stable or chemically feasible compound. The term "substitutable", when used in reference to a designated atom, means that attached to the atom is a hydrogen radical, which can be replaced with the radical of a suitable substituent.

[037] The phrase "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites, provided that the above conditions of stability and chemical feasibility are met. Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and the substituents may

be either the same or different. As used herein, the term "independently selected" means that the same or different values may be selected for multiple instances of a given variable in a single compound.

[038] An aryl (including the aryl moiety in aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including the heteroaryl moiety in heteroaralkyl and heteroaralkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl or heteroaryl group include -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR*, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R°, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, and -P(O)(NR*)-N(R*)₂, wherein R° is an optionally substituted aliphatic or aryl group, and R* and R* are as defined above, or two adjacent substituents, taken together with their intervening atoms, form a 5- to 6-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-3 ring atoms selected from the group consisting of N, O, and S.

[039] An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may be substituted with one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include, without limitation, those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R°, or =N-R*, where each R* and R° is as defined above. For the purposes of clarity, the term "substituted aliphatic" refers to an aliphatic group having at least one non-aliphatic substituent.

[040] Suitable substituents on a substitutable nitrogen atom of a heteroaryl or heterocyclic ring include -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R°, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R°, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, and -NR⁺SO₂R°; wherein each R* and R° is as defined above.

[041] Unless otherwise stated, structures depicted herein are meant to include compounds which differ only in the presence of one or more isotopically enriched atoms. For example, compounds having the present structure except for the replacement of a hydrogen atom by a deuterium or tritium, or the replacement of a carbon atom by a ¹³C- or ¹⁴C-enriched carbon are within the scope of the invention.

[042] It also will be apparent to one skilled in the art that certain compounds of this invention may exist in tautomeric forms, all such tautomeric forms of the compounds being within the scope of the invention. Unless stereochemical configuration is expressly defined, structures depicted herein are meant to include all stereochemical forms of the structure; i.e., the *R* and *S* configurations for each asymmetric center. Therefore, unless otherwise indicated, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. By way of example, the compounds of formula (I) wherein R^a is hydroxy can have *R* or *S* configuration at the carbon atom bearing R^a . Both the *R* and the *S* stereochemical isomers, as well as all mixtures thereof, are included within the scope of the invention.

[043] Where stereochemical configuration at a given asymmetric center is defined by structure, unless stated otherwise, the depicted configuration indicates stereochemistry relative to other asymmetric centers in the molecule. Where stereochemical configuration is defined by chemical name, the designations (rel), (*R**), and (*S**) indicate relative stereochemistry, while the designations (*R*), (*S*), (+), (-), and (abs) indicate absolute stereochemistry.

[044] In the compounds of formula (I), stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate relative stereochemistry, unless expressly stated to indicate absolute stereochemistry. Preferably, the diastereomeric purity of the compound is at least 80%, more preferably at least 90%, still more preferably at least 95%, and most preferably at least 99%. As used herein, the term "diastereomeric purity" refers to the amount of a compound having the depicted relative stereochemistry, expressed as a percentage of the total amount of all diastereomers present.

[045] In some embodiments, stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute as well as relative stereochemistry. Preferably, the enantiomeric purity of the compound is at least 80%, more preferably at least 90%, still more preferably at least 95%, and most preferably at least 99%. As used herein, the term "enantiomeric purity" refers to the amount of a compound having the depicted absolute stereochemistry, expressed as a percentage of the total amount of the depicted compound and its enantiomer.

[046] Methods for determining diastereomeric and enantiomeric purity are well-known in the art. Diastereomeric purity can be determined by any analytical method capable of quantitatively distinguishing between a compound and its diastereomers.

Examples of suitable analytical methods include, without limitation, nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), gas chromatography (GC), and high performance liquid chromatography (HPLC). Similarly, enantiomeric purity can be determined by any analytical method capable of quantitatively distinguishing between a compound and its enantiomer. Examples of suitable analytical methods include, without limitation, GC or HPLC, using a chiral column packing material. Enantiomers may also be distinguishable by NMR if first derivatized with an optically enriched derivatizing agent, *e.g.*, Mosher's acid.

[047] In the compounds of formula (I), X is $-C(R^n)_2$, $-N(R^n)-$, or $-O-$. Each R^n is independently hydrogen or fluoro; or one R^n , taken together with an adjacent R^f and the intervening carbon atoms forms a cyclopropyl ring; or one R^n and one R^f together form a double bond. R^2 is hydrogen, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic. In some embodiments, X is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, or $-O-$. In certain embodiments, X is $-CH_2-$, $-NH-$, or $-O-$. In certain particular embodiments, X is $-O-$.

[048] In the compounds of formula (I), Y is $-O-$, $-S-$, or $-C(R^m)(R^n)-$, where R^m and R^n are as described above. In some embodiments, R^m is hydrogen, fluoro, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ aliphatic})$, $-N(C_{1-4} \text{ aliphatic})_2$, or C_{1-4} aliphatic, or R^m and R^n together form $=O$. In some embodiments, Y is $-O-$ or $-CH_2-$.

[049] In the compounds of formula (I), m is 0, 1, 2, or 3, provided that Y is $-C(R^m)(R^n)-$ when m is 0. In some embodiments, m is 1, 2, or 3. In certain particular embodiments, m is 1.

[050] In the compounds of formula (I), R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, N_3 , $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^a and R^b together form $=O$; or R^a and R^c together form a bond. In some embodiments R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, N_3 , C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$, and $-OC(O)OR^5$. In some embodiments, R^a is selected from the group consisting of hydrogen, $-OH$, $-OCH_3$, C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, and fluoro. In certain embodiments, R^a is selected from the

group consisting of hydrogen, -OH, -OCH₃, -CH₃, and fluoro. In certain particular embodiments, R^a is -OH.

[051] In the compounds of formula (I), R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, or -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); or R^c and R^a together form a bond; or R^c and R^d together form =O. In some embodiments, R^c is hydrogen, fluoro, -CN, N₃, C₁₋₄ aliphatic, C₁₋₄ fluoroaliphatic, -OR^{5x}, -NH(R⁴), -N(H)CO₂R⁵, -N(H)C(O)R⁵, -C(O)NHR⁴, -C(O)R⁵, -OC(O)NHR⁴, -OC(O)R⁵, and -OC(O)OR⁵. In certain embodiments, R^c is hydrogen, -OH, -OCH₃, or fluoro. In certain particular embodiments, R^c is hydrogen or -OH.

[052] In the compounds of formula (I), R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic; or R^b and R^a together form =O; or R^b, taken together with R^d and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or R^b, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic.

[053] In the compounds of formula (I), R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic; or R^d and R^c together form =O; or R^d, taken together with R^b and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or R^d, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic.

[054] In some embodiments, each of R^b and R^d independently is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic. In some embodiments, one of R^b and R^d is C₁₋₄ aliphatic and the other is hydrogen. In some embodiments, R^b and R^d are each hydrogen.

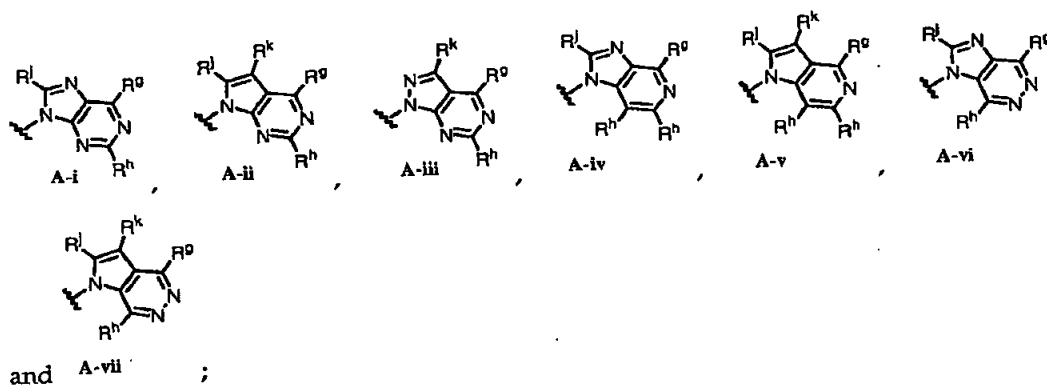
[055] In one embodiment, R^a and R^c are each -OH, and R^b and R^d are each hydrogen. In another embodiment, R^a is -OH, and each of R^b , R^c , and R^d is hydrogen. In another embodiment, R^a is -OH, R^c is fluoro or -OCH₃, and R^b and R^d are each hydrogen. In another embodiment, R^a is -OH, R^b is -CH₃, R^c is hydrogen or -OH, and R^d is hydrogen. In another embodiment, R^a and R^c together form a bond, and R^b and R^d are each hydrogen.

[056] In the compounds of formula (I), each R^f independently is independently hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, or C₁₋₄ fluoroaliphatic, provided that if X is -O- or -NH-, then R^f is not fluoro; or two R^f taken together form =O; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or one R^f , taken together with an adjacent R^n and the intervening carbon atoms forms a cyclopropyl ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or one R^f and one R^n together form a double bond. In some embodiments, each R^f independently is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic. In some such embodiments, each R^f independently is hydrogen or -CH₃. In certain embodiments, one R^f is hydrogen or -CH₃, and the other R^f is hydrogen. In certain particular embodiments, each R^f is hydrogen.

[057] In the compounds of formula (I), R^e is hydrogen, or C₁₋₄ aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or R^e , taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic; or R^e , taken together with R^b and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C₁₋₄ aliphatic. In some embodiments, R^e is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic. In some such embodiments, R^e is hydrogen or -CH₃. In certain embodiments, R^e is hydrogen.

[058] In the compounds of formula (I), R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^d and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic. In some embodiments, R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic. In certain particular embodiments, R^e is hydrogen.

[059] In the compounds of formula (I), Ring A is selected from the group consisting of:



where R^g , R^h , R^j and R^k are as defined above and as further defined below.

[060] In the compounds of formula (I), each R^h independently is hydrogen, halo, $-CN$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group. In some embodiments, each R^h independently is hydrogen, halo, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_{1-4}$ aliphatic), $-NH_2$, $-NH-(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$, $-SH$, $-S-(C_{1-4}$ aliphatic), or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group. In certain embodiments, R^h is hydrogen or chloro. In certain particular embodiments, R^h is hydrogen.

[061] In the compounds of formula (I), each R^j independently is hydrogen, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group. In some embodiments, each R^j independently is hydrogen, $-OH$, $-O-(C_{1-4}$ aliphatic), $-NH_2$, $-NH-(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$, $-SH$, $-S-(C_{1-4}$ aliphatic), or an optionally substituted

C₁₋₄ aliphatic group. In certain embodiments, R^j is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic. In certain particular embodiments, R^h is hydrogen.

[062] In the compounds of formula (I), R^k is hydrogen, halo, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶, or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group. In some embodiments, each R^k independently is hydrogen, halo, -OH, -O-(C₁₋₄ aliphatic), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ aliphatic), -N(C₁₋₄ aliphatic)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ aliphatic), or an optionally substituted C₁₋₄ aliphatic group. In certain embodiments, R^k is hydrogen, halo, or C₁₋₄ aliphatic. In certain particular embodiments, R^k is hydrogen.

[063] In some embodiments, the compound of formula (I) is characterized by at least one of the following features:

- (a) X is -O-;
- (b) Y is -O- or -CH₂-;
- (c) R^a is -OH;
- (d) R^b and R^d are each independently hydrogen or C₁₋₄ aliphatic;
- (e) R^c is hydrogen, fluoro, or -OR⁵;
- (f) R^e and R^{e'} are each hydrogen;
- (g) each R^f is hydrogen;
- (h) each R^h is hydrogen;
- (i) R^j is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic;
- (j) R^k is hydrogen, halo, or C₁₋₄ aliphatic;
- (k) *m* is 1; and
- (l) stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute stereochemistry.

[064] In the compounds of formula (I), R^g is hydrogen, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂.

$-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl.

[065] In some embodiments, R^5 is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$, and $-V^1-T^1-R^{2g}$, where the variables R^{1g} , R^{2g} , V^1 , and T^1 have the values described below.

[066] T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} , wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, or $-C(R^6)=N-O-$, and wherein T^1 or a portion thereof optionally forms part of a 3-7 membered ring.

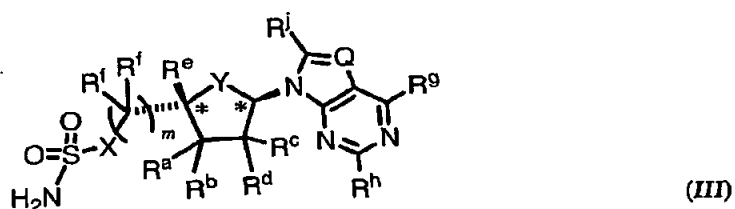
[067] In some embodiments, T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, and $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

[068] In certain embodiments, T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic.

[069] Each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, and $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$.

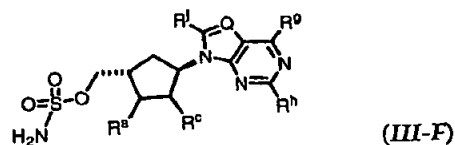
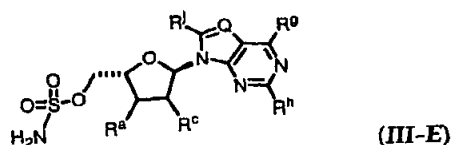
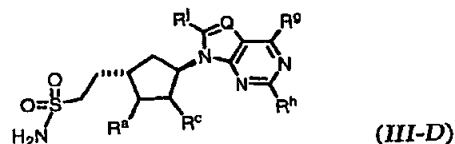
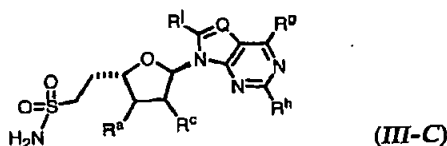
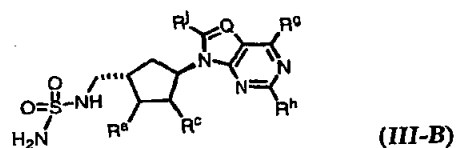
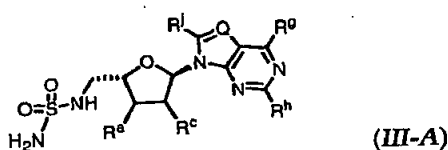
[070] Each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic optionally substituted with R^{3a} or R^7 , or two substituents R^{3b} on the same carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring.

[071] Each R^7 independently is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring.



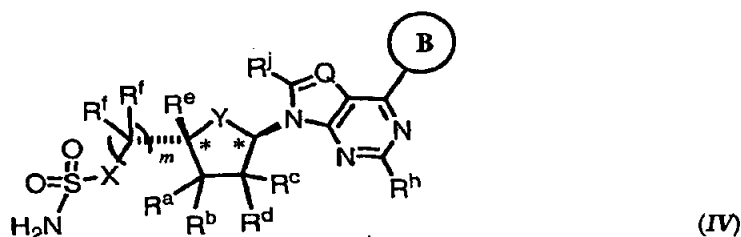
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is =N- or =C(R^k)-, and the variables X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, R^k, and m have the values and preferred values described above for formula (I).

[077] Various particular embodiments of the invention relate to subgenera of the compounds of formula (III), represented by formulae (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), and (III-F):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the variables Q, R^a, R^c, R^g, R^h and R^j have the values and preferred values described herein for formula (I).

[078] One embodiment of the invention relates to a compound of formula (I), wherein R^g is an optionally substituted aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group. In some such embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (I), characterized by formula (IV):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ring B is an optionally substituted 5- or 6-membered aryl or heteroaryl ring having zero to three ring nitrogen atoms and optionally one additional ring heteroatom selected from oxygen and sulfur; and

the variables Q , X , Y , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^h , R^i , and m have the values and preferred values described above for formula (I).

[079] In some embodiments, R^5 is an optionally substituted furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, or triazinyl, wherein one ring nitrogen atom in R^5 optionally is oxidized. In certain particular embodiments, R^5 is an optionally substituted phenyl, imidazolyl, or triazolyl.

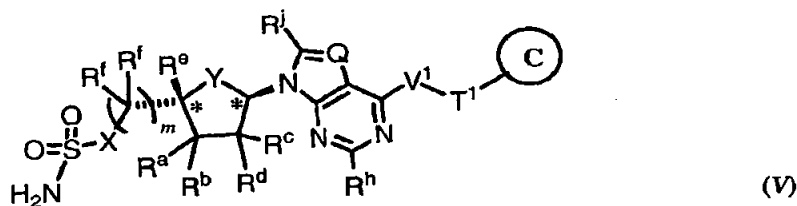
[080] Substitutable ring carbon atoms in Ring B preferably are substituted with 0-3 substituents independently selected from the group consisting of halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$, or an optionally substituted aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or two adjacent substituents, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 4- to 8-membered aromatic or non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S.

[081] In some embodiments, Ring B is substituted with 0-2 substituents independently selected from the group consisting of halo, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,

$-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$. The variables R^4 , R^5 , R^6 , R^{4x} , R^{4y} , and R^{5x} have the values described above for formula (I).

[082] Another embodiment of the invention relates to a compound of formula (I), wherein R^8 is $-\text{V}^1-\text{T}^1-\text{R}^{18}$, $-\text{V}^1-\text{R}^{18}$, $-\text{T}^1-\text{R}^{18}$, or $-\text{T}^1-\text{V}^1-\text{R}^{18}$. R^{18} is an optionally substituted mono- or bicyclic aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic group. In some embodiments, C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$. In certain embodiments, T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic. In some embodiments, V^1 is $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$, or $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2-$. In certain such embodiments, V^1 is $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$ or $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$. In other embodiments, V^1 is $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, or $-\text{N}(\text{R}^4)-$. In certain such embodiments, V^1 is $-\text{N}(\text{R}^4)-$.

[083] In some embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (I), characterized by formula (V):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

V^1 is $-\text{N}(\text{R}^8)-$, $-\text{O}-$, or $-\text{S}-$;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted

with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, and $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

Ring C is an optionally substituted 3- to 8-membered heterocyclyl or cycloaliphatic ring, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl or heteroaryl ring; and

the variables Q, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^h , R^l , and m have the values and preferred values described above for formula (I).

[084] In some such embodiments, T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic.

[085] In some embodiments, Ring C is substituted with 0-2 R^o and 0-2 R^{8o} , where:
each R^o independently is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or two R^o on the same saturated ring carbon atom, taken together with the carbon atom, form an optionally substituted 3- to 8-membered spirocyclic cycloaliphatic or heterocyclyl ring; or two adjacent R^o , taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 4- to 8-membered aromatic or non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S;

each R^{8o} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic,

C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or

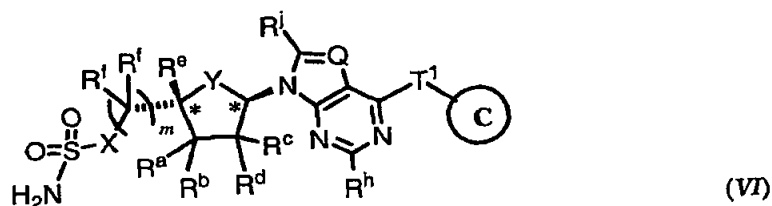
C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; and

the variables R^{4x} , R^{4y} , and R^{5x} have the values described above for formula (I).

[086] In some such embodiments, Ring C is a C₃₋₆ cycloaliphatic, phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, or tetrahydropyrimidinyl ring, any of which is substituted with 0-2 R^o and 0-2 R^{8o}.

[087] In certain embodiments, T¹ is a C₁₋₂ alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, and -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), and Ring C is a C₃₋₆ cycloaliphatic, phenyl, oxazolyl, or isoxazolyl ring, any of which is substituted with 0-2 R^{8o} and optionally is fused to an optionally substituted benzene, dioxolane, or dioxane ring.

[088] Another embodiment of the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (I), characterized by formula (VI):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

T¹ is a C₁₋₄ alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, and -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

Ring C is a 3- to 8-membered heterocyclyl or cycloaliphatic ring, or a 5- or 6-membered aryl or heteroaryl ring, any of which rings is substituted with 0-2 R^o and 0-2 R^{8o}; and

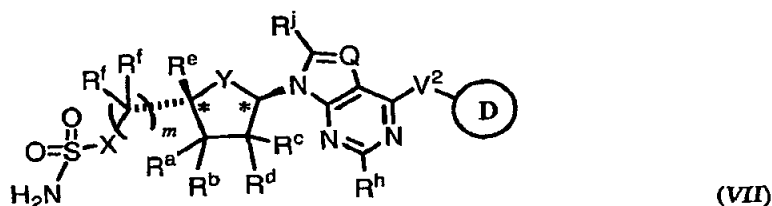
the variables Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^o, R^{8o}, R^{4x}, R^{4y}, R^{5x}, and m have the values and preferred values described above for formulae (I)-(V).

[089] In a particular embodiment, the invention relates to a compound of formula (VI) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

T^1 is a C_{1-2} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, and $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; and

Ring C is phenyl, which is substituted with 0-2 R^{8o} and optionally is fused to an optionally substituted benzene, dioxolane, or dioxane ring.

[090] Another embodiment of the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (I), characterized by formula (VII):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

V^2 is $-N(R^8)-$, $-O-$, or $-S-$;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

Ring D is an optionally substituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring; and

the variables Q, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^h , R^i , and m have the values and preferred values described above for formula (I).

[091] In some embodiments, V^2 is $-N(R^8)-$. In certain embodiments, V^2 is $-NH-$.

[092] In some embodiments, Ring D is a mono-, bi-, or ticyclic ring system. In some embodiments, Ring D is a mono- or bicyclic ring system. In some such embodiments, Ring D selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, phenyl, naphthyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizynyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl,

purinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, quinuclidinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, bicycloheptanyl and bicyclooctanyl. In certain embodiments, Ring D is an optionally substituted indanyl, tetrahydronaphthyl, or chromanyl.

[093] Ring D may be unsubstituted or may be substituted on either or both of its component rings, and the substituents may be the same or different. In particular, each substitutable saturated ring carbon atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $=O$, $=S$, $=C(R^5)_2$, $=N-N(R^4)_2$, $=N-OR^5$, $=N-NHC(O)R^5$, $=N-NHCO_2R^6$, $=N-NHSO_2R^6$, $=N-R^5$ or $-R^P$. Each substitutable unsaturated ring carbon atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $-R^P$. Each substitutable ring nitrogen atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $-R^{9p}$. The variables R^P and R^{9p} have the values described below.

[094] Each R^P independently is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or two R^P on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring.

[095] Each R^{9p} independently is $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, or a C_{1-4} aliphatic optionally substituted with R^3 or R^7 .

[096] In some embodiments, each R^P independently is selected from the group consisting of halo, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$, and $-T^2-R^{2p}$; or two R^P

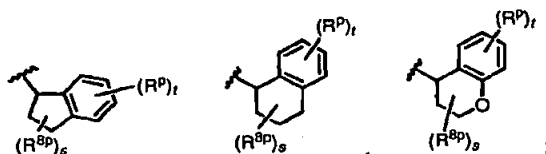
on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring. The variables R^{1p} , R^{2p} , and T^2 have the values described below.

[097] T^2 is a C_{1-6} alkylene chain optionally substituted with R^{3a} or R^{3b} .

[098] Each R^{1p} independently is an optionally substituted aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group.

[099] Each R^{2p} independently is $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, or $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{N}-\text{OR}^5$.

[0100] In some embodiments, Ring D is selected from the group consisting of:



each R^P independently is selected from the group consisting of fluoro, $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

each R^{Bp} independently is selected from the group consisting of fluoro, $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, provided that R^{Bp} is other than $-\text{OR}^{5x}$ or $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ when located at a position adjacent to a ring oxygen atom, and further provided that when two R^{Bp} are attached to the same carbon atom, one must be selected from the group consisting of fluoro, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, and C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; or two R^{Bp} on the same carbon atom

together form $=O$ or $=C(R^{5x})_2$; or two R^{6p} on the same carbon atom are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

s is 0, 1, 2, 3, or 4;

t is 0, 1, or 2; and

the variables R^{4x} , R^{4y} , R^{5x} have the values described above for formula (I).

[0101] In some embodiments, each R^{6p} independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or two R^{6p} on the same carbon atom are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3- to 6-membered spirocyclic ring; provided that R^{6p} is other than $-OR^{5x}$ or $-N(R^{4x})(R^{4y})$ when located at a position adjacent to a ring oxygen atom; and

s is 0, 1, or 2.

[0102] Another embodiment of the invention relates to a compound of formula (I), wherein:

R^6 is $-N(R^8)(R^9)$;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

R^9 is hydrogen, C_{1-4} aliphatic, $-T^3-R^{9a}$ or $-T^4-R^{9b}$;

T^3 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} ;

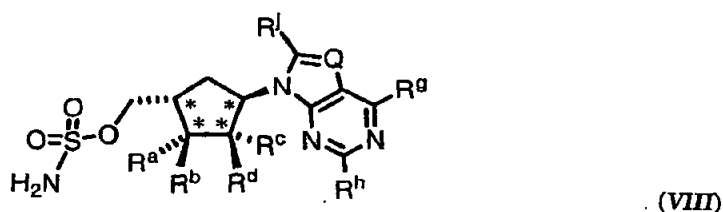
T^4 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} ;

R^{9a} is $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, or $-C(=NR^4)-OR^5$; and

R^{9b} is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2-R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$, or $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$.

[0103] In some such embodiments, R^9 is hydrogen or a C_{1-6} aliphatic or C_{1-6} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

[0104] In a particular embodiment, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (I), characterized by formula (VIII):

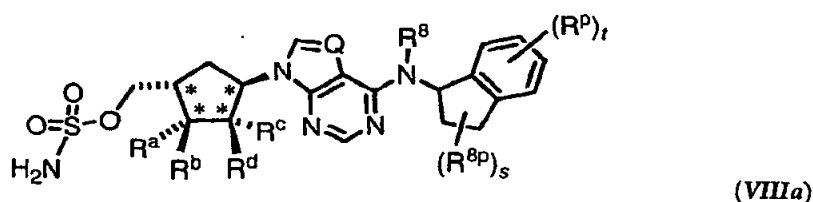


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute stereochemistry; and

the variables Q, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^h , and R^i have the values and preferred values described above for formulae (I)-(VII).

[0105] In some embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (VIII), characterized by formula (VIIIa):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^a is $-OH$;

R^b and R^d are each independently hydrogen, fluoro, or C_{1-4} aliphatic;

R^c is hydrogen, fluoro, or $-OR^{5x}$;

R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

each R^p independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

each R^{8p} independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, provided that R^{8p} is other than $-OR^{5x}$ or $-N(R^{4x})(R^{4y})$ when located at a position adjacent to a ring oxygen atom, and further provided that when two R^{8p} are attached to the same carbon atom, one must be selected from the group consisting of fluoro, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, and C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or two R^{8p} on the same carbon atom together form $=O$ or $=C(R^{5x})_2$;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

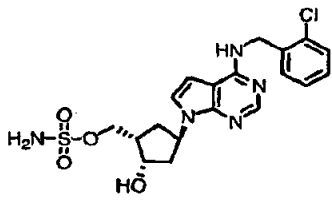
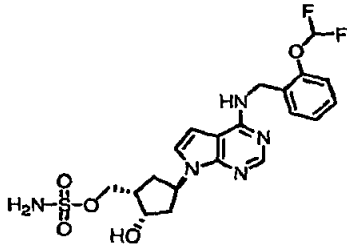
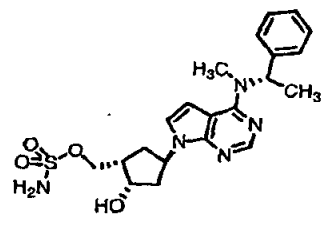
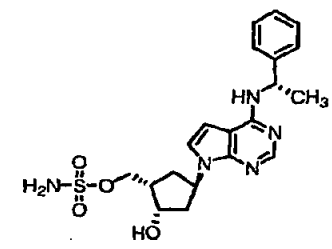
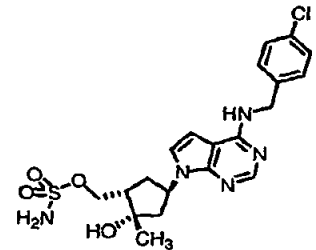
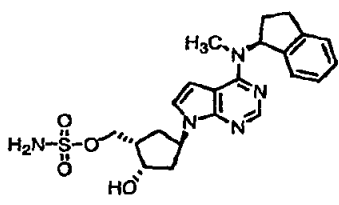
s is 0, 1, 2, 3, or 4; and

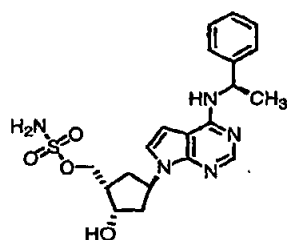
t is 0, 1, or 2.

[0106] Subgenus definitions for Ring A and variables X , Y , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , and R^f described for formula (I) also apply to formulae (II)-(VIII). Compounds embodying any combination of the preferred values for the variables described herein are within the scope of the present invention.

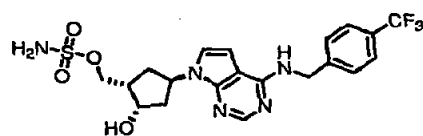
[0107] Representative examples of compounds of formula (I) are shown in Table 1.

Table 1: E1 Activating Enzyme Inhibitors

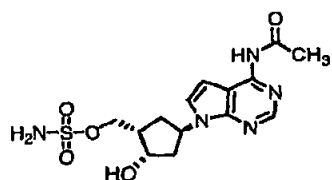
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6



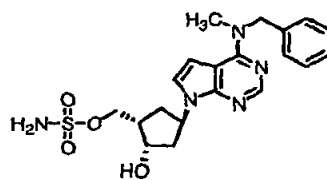
I-7



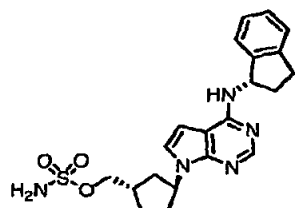
I-8



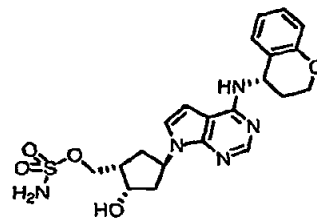
I-9



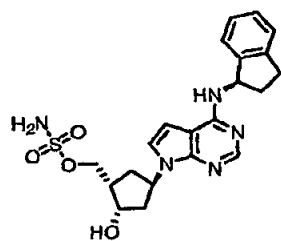
I-10



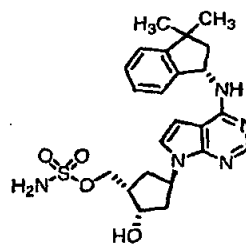
I-11



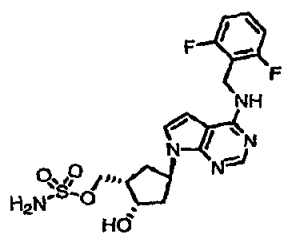
I-12



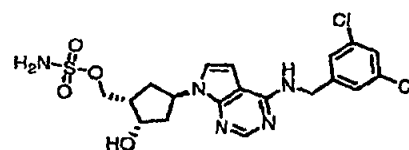
I-13



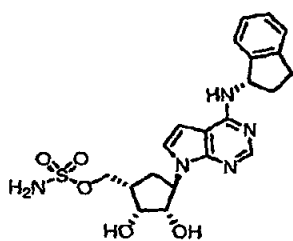
I-14



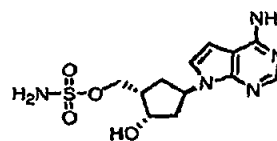
I-15



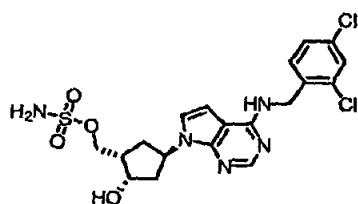
I-16



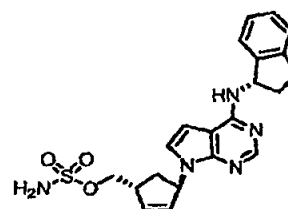
I-17



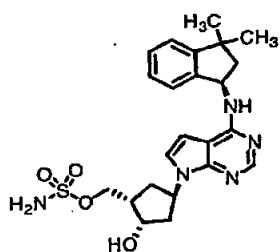
I-18



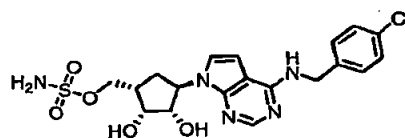
I-19



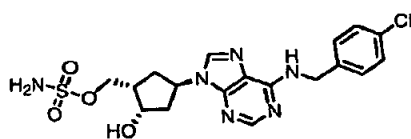
I-20



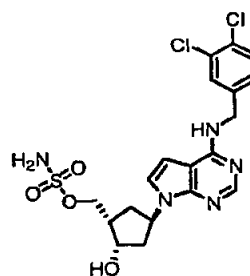
I-21



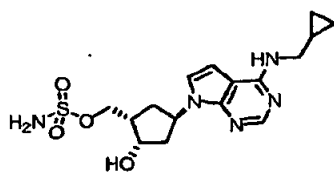
I-22



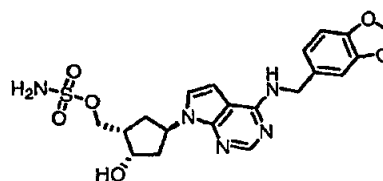
I-23



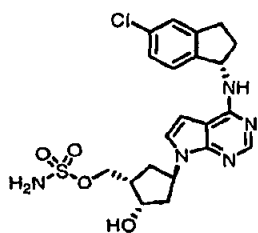
I-24



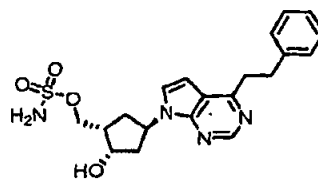
I-25



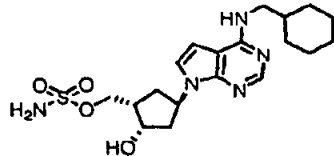
I-26



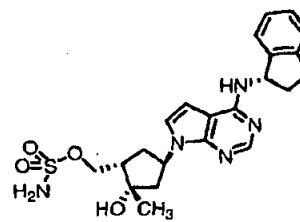
I-27



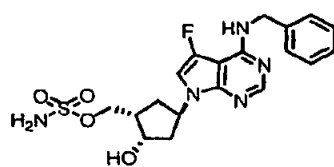
I-28



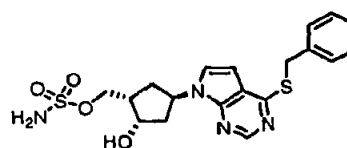
I-29



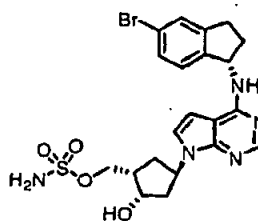
I-30



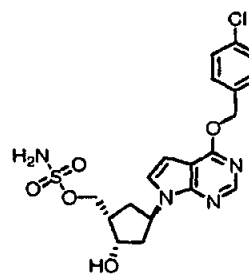
I-31



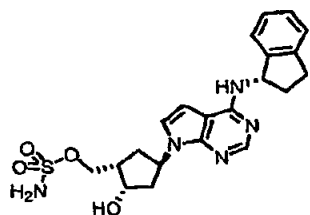
I-32



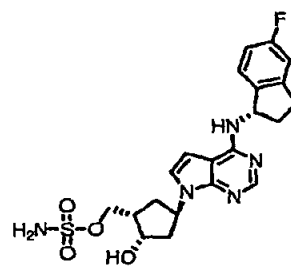
I-33



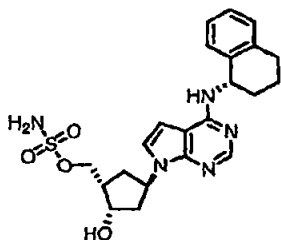
I-34



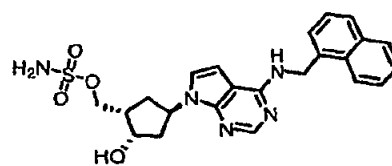
I-35



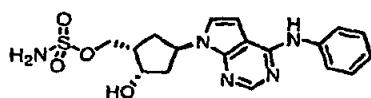
I-36



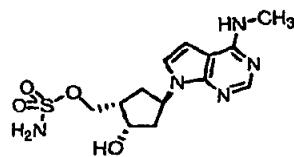
I-37



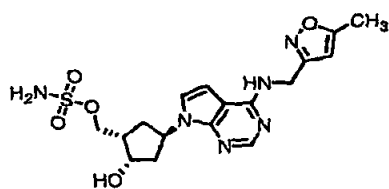
I-38



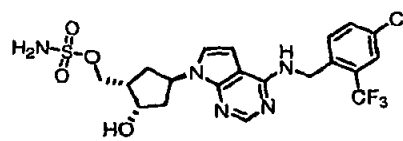
I-39



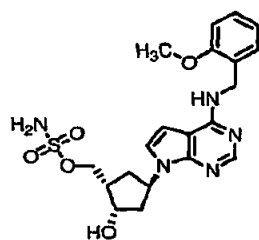
I-40



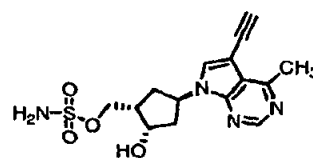
I-41



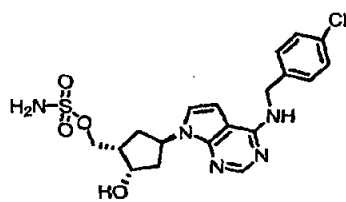
I-42



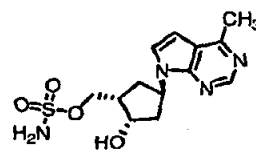
I-43



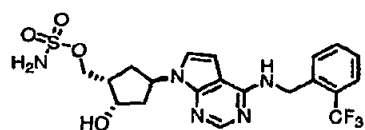
I-44



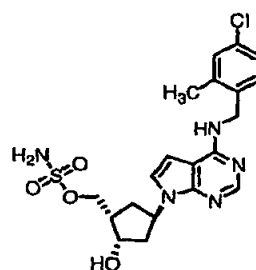
I-45



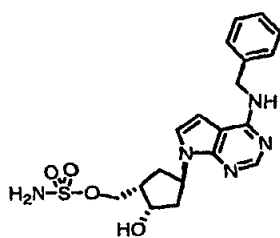
I-46



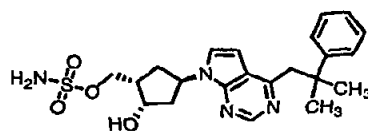
I-47



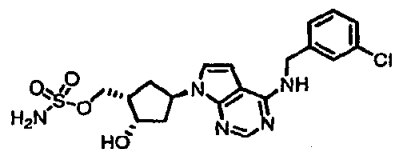
I-48



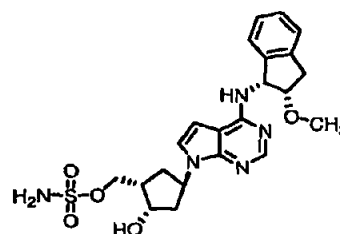
I-49



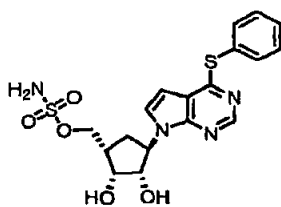
I-50



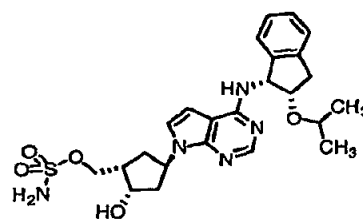
I-51



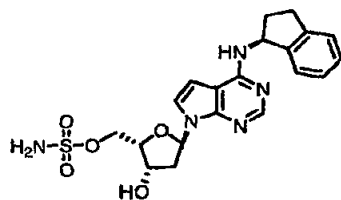
I-52



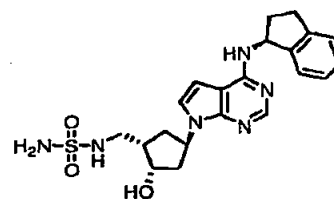
I-53



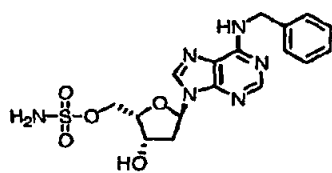
I-54



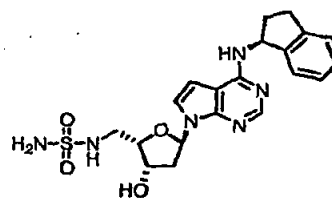
I-55



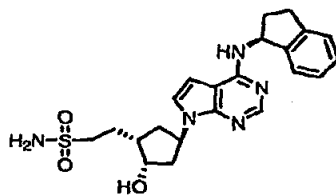
I-56



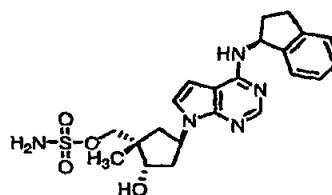
I-57



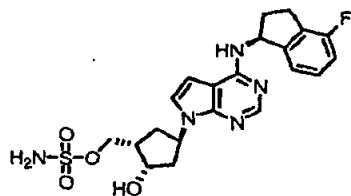
I-58



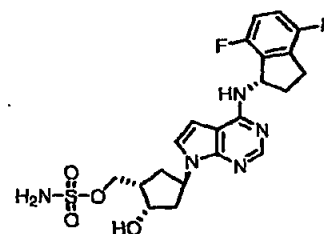
I-59



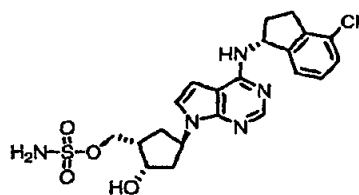
I-60



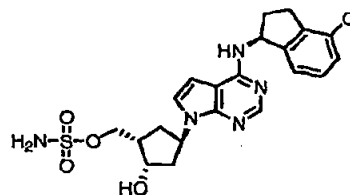
I-61



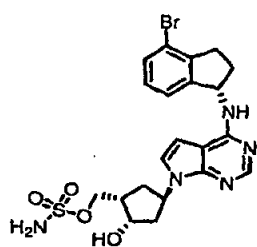
I-62



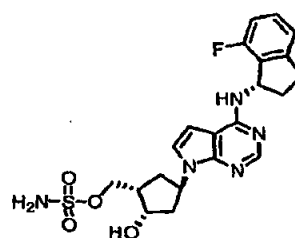
I-63



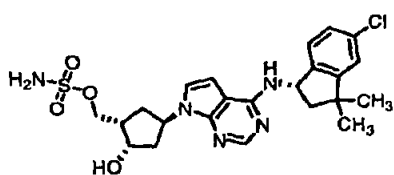
I-64



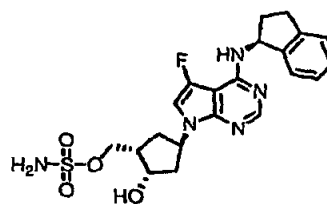
I-65



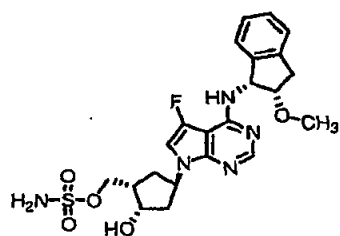
I-66



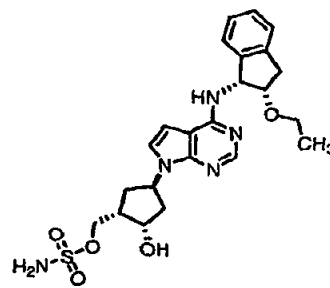
I-67



I-68



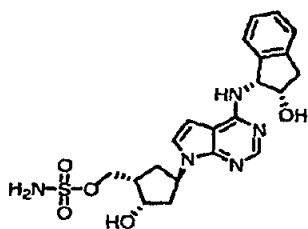
I-69



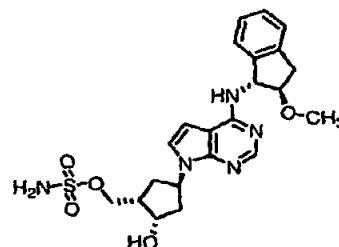
I-70

WO 2007/092213

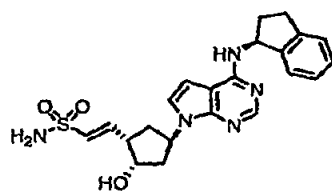
PCT/US2007/002560



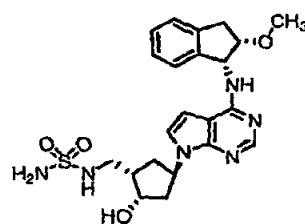
I-71



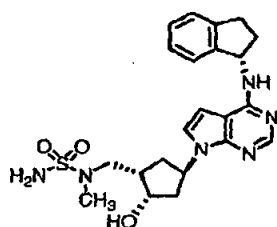
I-72



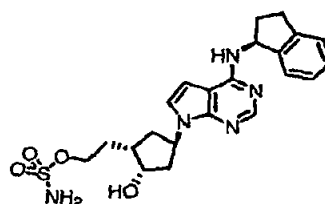
I-73



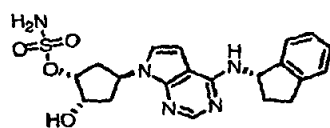
I-74



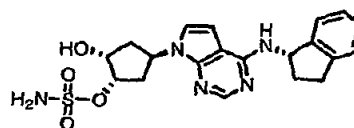
I-75



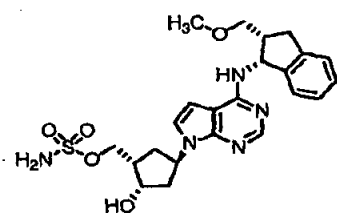
I-76



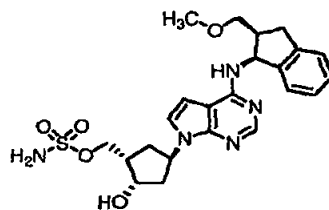
I-77



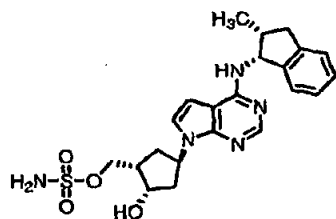
I-78



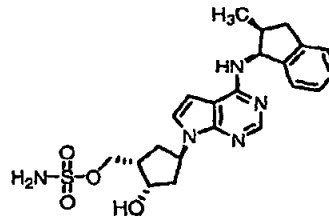
I-79



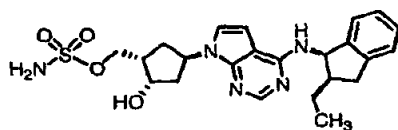
I-80



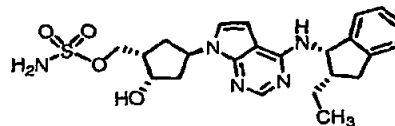
I-81



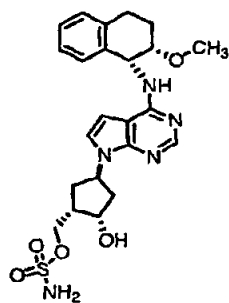
I-82



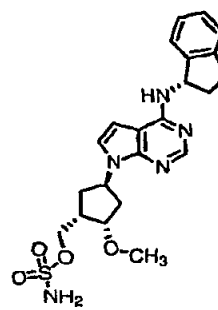
I-83



I-84



I-85



I-86

[0108] The compounds in Table 1 above may also be identified by the following chemical names:

	Chemical Name
I-1	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-2	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(difluoromethoxy)benzyl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-3	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-{methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate
I-4	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-{[(1S)-1-phenylethyl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate
I-5	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)methyl sulfamate
I-6	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl(methyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-7	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-{[(1R)-1-phenylethyl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate
I-8	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-{[4-(trifluoromethyl)benzyl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate
I-9	((1S,2S,4R)-4-{4-(acetyl)amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-10	((1S,2S,4R)-4-{4-[benzyl(methyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-11	((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate
I-12	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihydro-2H-chromen-4-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-13	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-14	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-15	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-difluorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-16	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-dichlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-17	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-18	[(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-19	((1S,2S,4R)-4-[4-[(2,4-dichlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-20	((1R,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopent-2-en-1-yl)methyl sulfamate
I-21	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-22	((1S,2R,3S,4R)-4-[4-[(4-chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-23	((1S,2S,4R)-4-[6-[(4-chlorobenzyl)amino]-9H-purin-9-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-24	((1S,2S,4R)-4-[4-[(3,4-dichlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-25	((1S,2S,4R)-4-[4-[(cyclopropylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-26	((1S,2S,4R)-4-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-27	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-28	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[4-(2-phenylethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclopentyl)methyl sulfamate
I-29	((1S,2S,4R)-4-[4-[(cyclohexylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-30	((1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)methyl sulfamate
I-31	[(1S,2S,4R)-4-[4-(benzylamino)-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-32	[(1S,2S,4R)-4-[4-(benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-33	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-34	((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-35	((1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-36	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-37	((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl sulfamate
I-38	((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[4-[(1-naphthylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl sulfamate

I-39	[(1S,2S,4R)-4-(4-anilino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-40	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[4-(methylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-cyclopentyl]methyl sulfamate
I-41	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-42	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(4-chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-43	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[4-[(2-methoxybenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-44	[(1S,2S,4R)-4-(5-ethynyl-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-45	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(4-chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-46	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-47	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(2-(trifluoromethyl)benzyl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-48	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(4-chloro-2-methylbenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-49	[(1S,2S,4R)-4-[4-(benzylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-50	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[4-(2-methyl-2-phenylpropyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-51	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(3-chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-52	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-53	[(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl]methyl sulfamate
I-54	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-isopropoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-55	[(2S,3S,5R)-5-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl]methyl sulfamate
I-56	N-[(1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamide
I-57	[(2S,3S,5R)-5-[6-(benzylamino)-9H-purin-9-yl]-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl]-methyl sulfamate
I-58	N-[(2S,3S,5R)-5-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl]methyl sulfamide

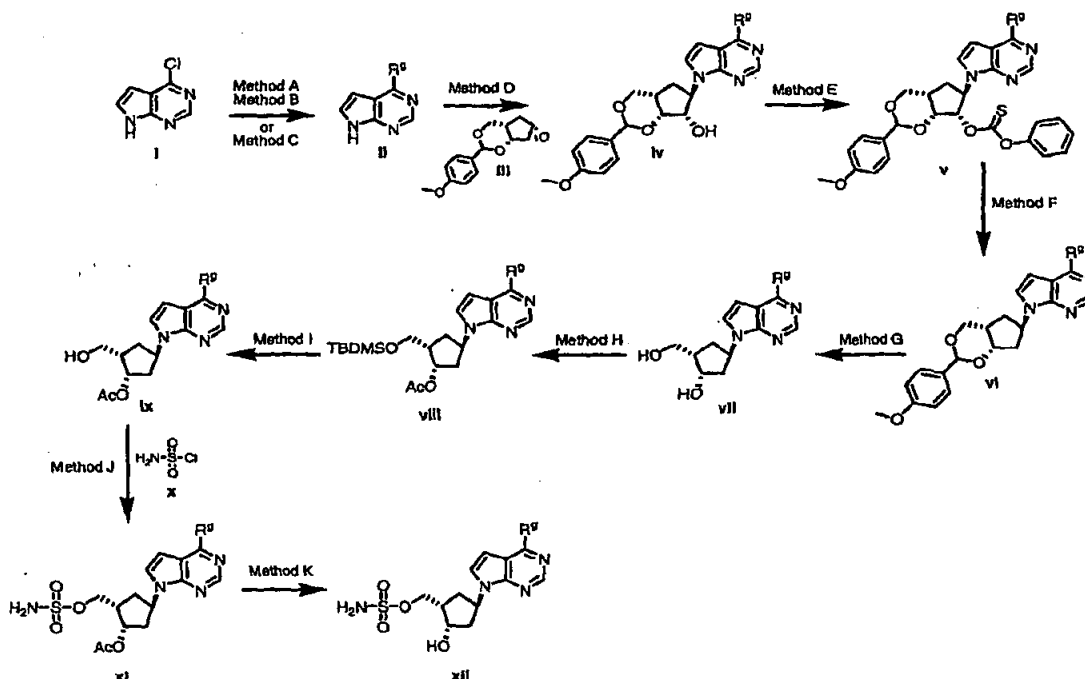
I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)ethanesulfonamide
I-60	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl}-2-hydroxy-1-methylcyclopentyl)methyl sulfamate
I-61	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-62	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4,7-difluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-63	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-4-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-64	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-bromo-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-66	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-7-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-67	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate
I-69	[(1S,2S,4R)-4-(5-fluoro-4-[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-70	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2S)-2-ethoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-71	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-72	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-73	(E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)ethylenesulfonamide
I-74	N-[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamide
I-75	N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl]-N-methylsulfamide
I-76	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)ethyl sulfamate
I-77	(1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl sulfamate

I-78	(1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl sulfamate
I-79	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-(methoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-80	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1S,2S)-2-(methoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-81	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-82	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1S,2S)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-83	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2R)-2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-84	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S,2S)-2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate
I-85	[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-86	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-methoxycyclopentyl)methyl sulfamate

General Synthetic Methodology

[0109] The compounds of the present invention can be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art and/or by reference to the schemes shown below and the synthetic examples that follow. Exemplary synthetic routes are set forth in Schemes 1-10 below, and in the Examples.

Scheme 1: General route for the synthesis of 4-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamates



[0110] Scheme 1 above shows a general route for preparing compounds of formula (I), wherein Ring A has formula A-ii. Those of ordinary skill in the art will recognize that compounds of formula (I) wherein Ring A is other than A-ii can be prepared by the same general route, beginning with appropriate starting materials analogous to i.

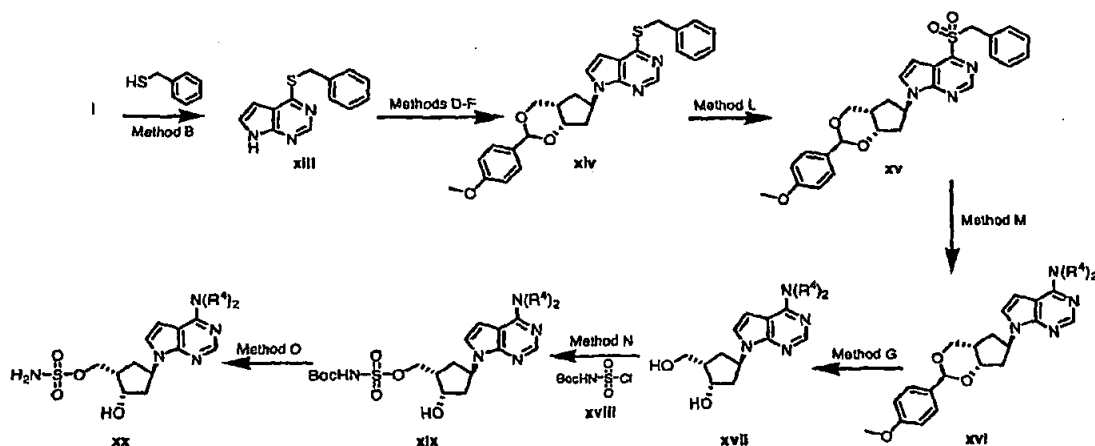
[0111] Methods for the synthesis of chloro-substituted pyrrolopyrimidines such as formula i are known (P. Reigan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 5247-5250; J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1633-1639). As shown in Scheme 1, conversion of compounds of formula i to substituted pyrrolopyrimidines is accomplished by coupling with the appropriately substituted amines or mercaptans (see Pathak, A.K.; Pathak, V.; Seitz, L.E.; Suling, W.J.; Reynolds, R.C., *J. Med. Chem.* 2004, 47, 273-276) at elevated temperature in protic solvents, such as butanol or isopropanol, using an appropriate base, such as DIPEA or Et₃N (Method A). Alternatively, pyrrolopyrimidines i can be coupled with an appropriately substituted alcohol in H₂O in the presence of a base, such as KOH, at refluxing temperatures (Method B). Compounds of formula i can also be treated with Grignard reagents in the

presence of ferric acetylacetonate in THF (Method C) to provide carbon-substituted pyrrolopyrimidines. Compounds **iv** are prepared from **ii** by the opening of epoxide **iii** with a suitable base, such as NaH, LiHMDS, or cesium carbonate, at elevated temperatures in DMF (Method D).

[0112] For preparation of compounds of formula (I), wherein R^c and R^d are each hydrogen, deoxygenation can be effected at this stage. Thus, alkylation of compounds of formula **iv** to provide xanthates **v** is effected by treatment with chlorophenylthionocarbonate and a suitable base, such as DMAP, in DCM (Method E). Deoxygenation of compounds of formula **v** is achieved by treatment with a radical source, such as Bu_3SnH , and a radical initiator, such as AIBN, in refluxing toluene (Method F). Subsequent deprotection with an aqueous acid, such as AcOH (Method G), provides compounds of formula **vii**.

[0113] The primary alcohol of the diols of formula **vii** is selectively protected, *e.g.*, with a bulky silyl protecting group such as TBDMS. Subsequent treatment with acetic anhydride affords the protected alcohols of formula **viii** (Method H). Selective deprotection of the primary alcohol using a fluoride reagent, such as pyridine hydrofluoride, in a basic solvent, such as pyridine, provides compounds of formula **ix** (Method I). Further treatment with freshly prepared chlorosulfonamide **x** affords the penultimate sulfamates **xi** (Method J). Acetate removal by treatment with a base, such as ammonia, in MeOH according to Method K yields compounds of formula **xii**.

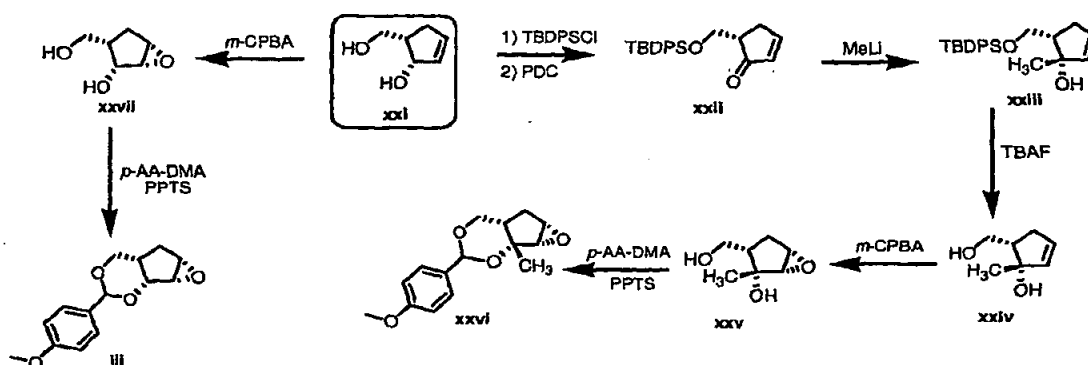
Scheme 2: Alternate route for the synthesis of 4-*N*-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamates



[0114] Compounds of formula (I), wherein R^6 is $-N(R^4)_2$ may be prepared by an alternative procedure in which a later stage intermediate incorporating a leaving group such as a sulfone is directly displaced by a substituted amine. As shown in Scheme 2, treatment of compounds of formula 1 with benzylmercaptan under conditions described in Method B provides benzylsulfanyl pyrrolopyrimidines of formula xiii. Subsequent treatment with the conditions outlined in Methods D-F affords compounds of formula xiv. Compounds xiv are reacted with an oxidizing agent, such as *m*-CPBA, in DCM in the presence of a base, such as sodium bicarbonate, to provide sulfones of formula xv (Method L).

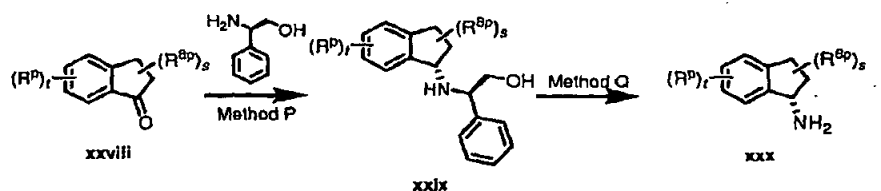
[0115] Compounds of formula xvi are then synthesized by treatment of xv with an appropriately substituted amine using a base, such as DIPEA, in a high-boiling protic solvent, such as EtOH, at elevated temperatures (Method M) similar to literature procedures (Lin, X.; Robins, M.J., *Organic Lett.* 2000, 2, 3497-3499). Removal of the protecting group is accomplished in a manner analogous to that depicted in Scheme 1, using the procedure described in Method G, to give diols of formula xvii. Methods for the synthesis of *tert*-butyl chlorosulfonylcarbamate xviii are known (Hirayama *et al.*, *Biorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1509-1523), and this reagent is reacted selectively with the primary alcohol using a hindered base, such as 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine, in a solvent, such as AcCN, to afford Boc sulfamates of formula xix (Method N). TFA-deprotection according to Method O yields the compounds of formula xx. The conversion of compounds xv to xvi has the potential advantage of being amenable to solution phase library synthesis.

Scheme 3: Synthesis of substituted epoxides



[0116] Methods for the synthesis of the intermediate alkene diol xxi are known (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2002, 21, 65-72). Upon treatment with *m*-CPBA, diol xxi is converted to epoxy diol xxvii. Subsequent protection of the diol using *p*-anisaldehyde dimethyl acetal provides epoxide iii. Alternatively, TBDPS-protection of the primary alcohol of xxi followed by PDC oxidation gives the α,β -unsaturated ketone xxii. Addition of MeLi to the ketone in Et₂O gives tertiary alcohol xxiii, and treatment with TBAF in THF provides diol xxiv. Epoxidation and diol protection affords the protected substituted epoxide xxvi.

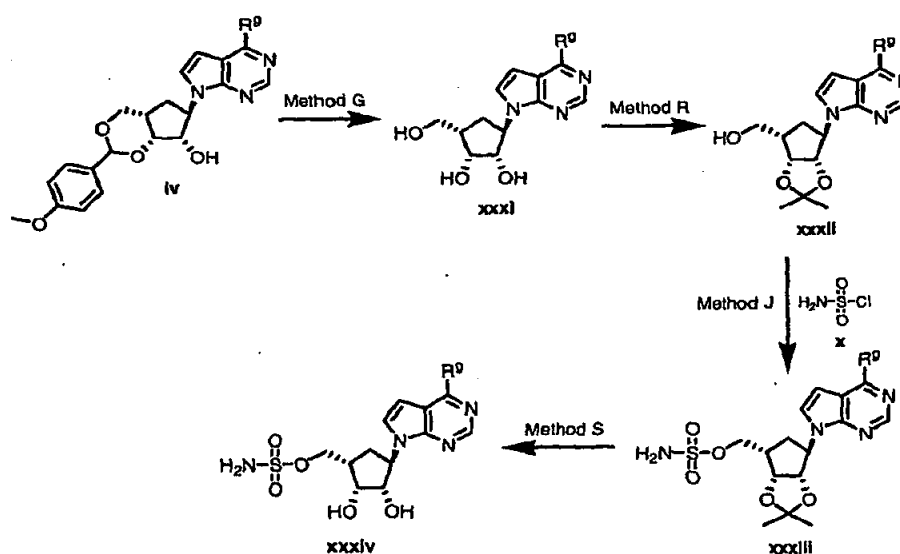
Scheme 4: General route for the synthesis of substituted aminoindans



[0117] The aminoindans used for the preparation of 4-aminoindanyl compounds of formula xxx are either commercially available, or they are prepared through the literature methods highlighted in Scheme 4. Appropriately substituted indanones of formula xxviii are treated with (*R*)-2-amino-2-phenylethanol to provide the desired intermediate imine. Subsequent reaction with an appropriate reducing agent, such as sodium borohydride in the presence of AcOH, gives amino alcohols of formula xxix (Method P). Treatment with lead tetraacetate, followed by refluxing in HCl, gives aminoindans of formula xxx (Method Q).

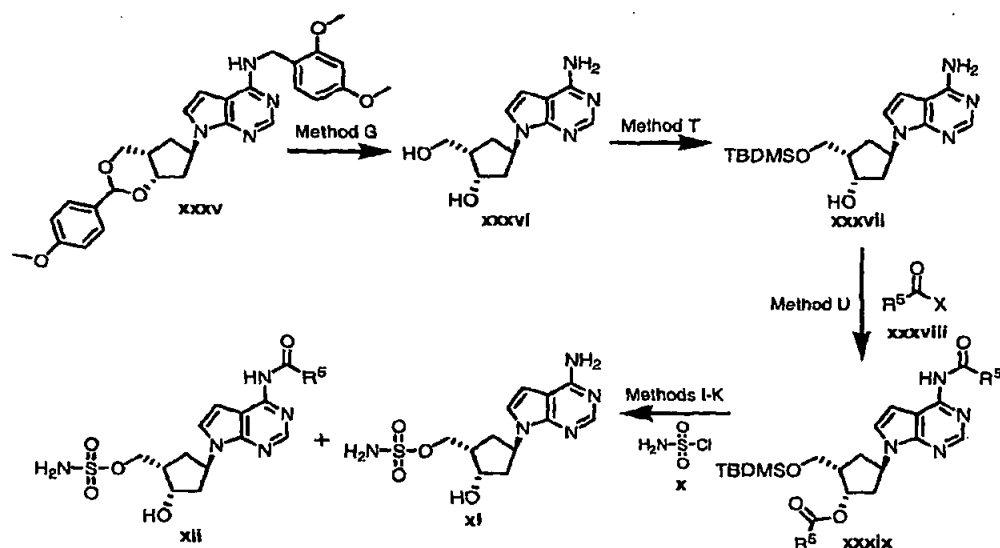
One skilled in the art will recognize that the use of (*S*)-2-amino-2-phenylethanol in Method P can be used to afford the opposite enantiomer of indan xxx.

Scheme 5: General route for the synthesis of 4-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamates



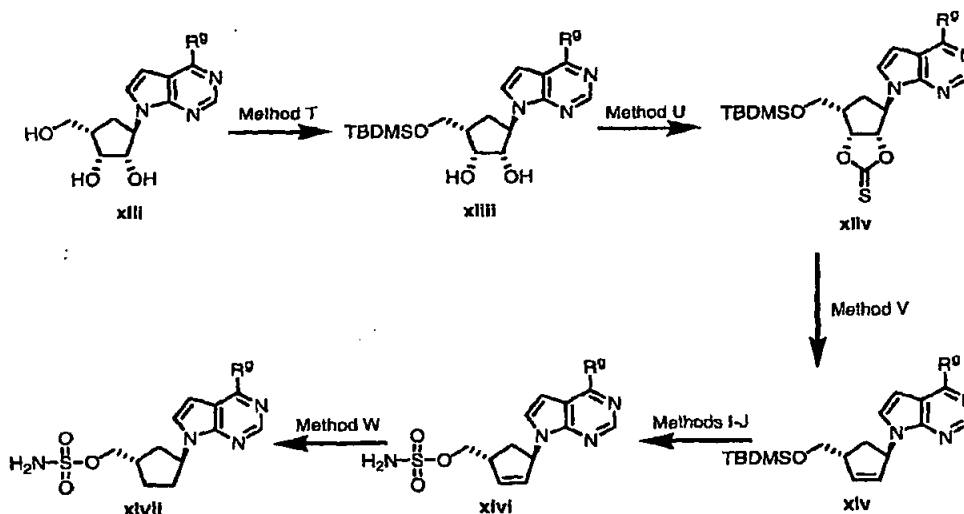
[0118] Compounds of formula (I), wherein R^c is -OR⁵ can be prepared as outlined in Scheme 5. Thus, compounds of formula **iv**, as prepared in Scheme 1, are directly converted to triols of formula **xxxi** (Method G). Protection of the two secondary alcohols with 2,2-dimethoxypropane and an acid catalyst, such as *p*-TSA monohydrate, in acetone affords isopropylidenes **xxxii** (Method R). Further reaction with chlorosulfonamide **x** by Method J, as described in Scheme 1, affords sulfamates of formula **xxxiii**. Removal of the isopropylidene using an acid, such as TFA, in the presence of water yields compounds of formula **xxxiv** (II-C), according to Method S. Alternatively, triol **xxxi** can be selectively sulfamoylated at the primary hydroxyl and deprotected as described in Scheme 2, Methods N-O to give compounds of formula **xxxiv**.

Scheme 6: General route for the synthesis of 4-amino and 4-acylamino substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-cyclopentyl)methyl sulfamates



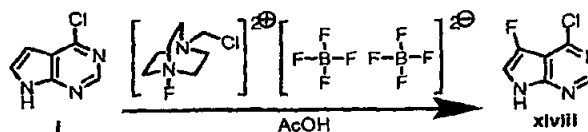
[0119] Compounds of formula **xxxv** are prepared by the methods described in Scheme 1. Treatment of benzylamines **xxxv** with an aqueous acid, such as AcOH, affords amines **xxxvi** (Method G). Selective protection of the primary alcohol using TBDMSO and an appropriate base, such as imidazole, in DMF gives compounds of formula **xxxvii** (Method T). Bis-acylation is effected by treatment with appropriately substituted acylating reagent of formula **xxxviii** ($X = Cl, OH, -OC(O)R^5$) and an appropriate base, such as pyridine, to afford compounds of formula **xxxix** (Method U). Subjecting compounds **xxxix** to the conditions described in Methods I-K affords both the fully deprotected analogs **xI** as well as amides **xII**.

Scheme 7: General route for the synthesis of 4-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamates



[0120] Compounds of formula (I) wherein R^a and R^c together form a bond, and compounds of formula (I) wherein each of R^a - R^d is hydrogen, can be prepared as outlined in Scheme 7. Triols of formula **xlii** are prepared following the procedure in Scheme 5. The primary alcohol is selectively protected to give the diols of formula **xliii** (Method T), which are then alkylated by 1,1'-thiocarbonyldiimidazole in a suitable solvent, such as DMF, to yield dioxole-thiones **xliv** (Method U). Treatment with 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-diazaphospholidine in an appropriate solvent, such as THF, affords alkenes of formula **xlvi** (Method V), which are exposed to the conditions outlined in Methods I-J to afford sulfamates **xlvii**. Hydrogenation under an atmosphere of hydrogen in the presence of a catalyst, such as palladium on carbon, in EtOAc gives saturated sulfamates of formula **xlviii** (Method W).

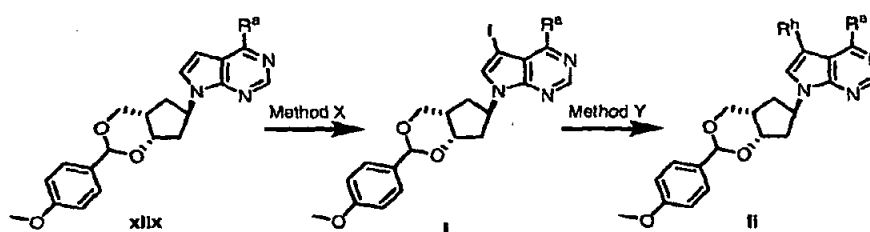
Scheme 8: Synthesis of 5-fluoro pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidines



[0121] Compounds of formula (I) wherein R^k is other than hydrogen are prepared as outlined in Schemes 8-9. Conversion of **i** to fluoro chloro pyrrolopyrimidine **xlvi** is effected

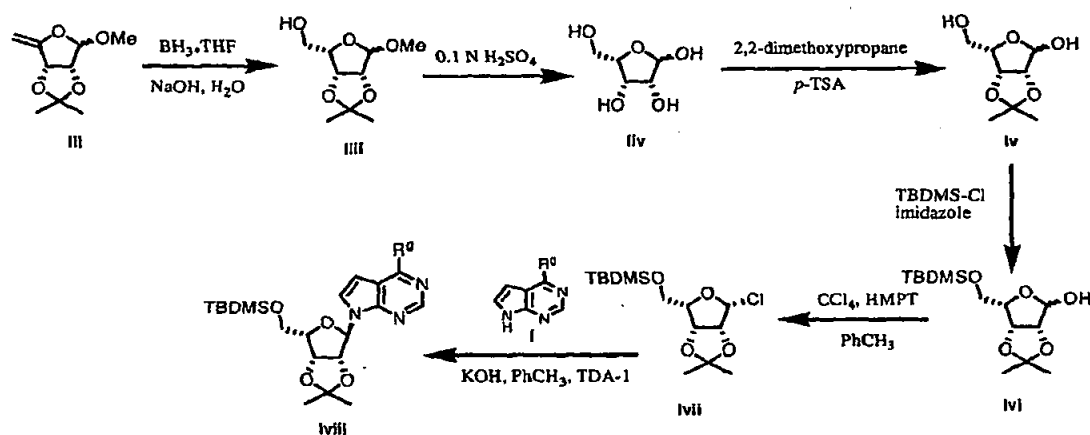
by treatment with Selectfluor™ (1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)) and AcOH in AcCN. Compound **xlvi** is then substituted with the appropriate substituents according to Methods A-C and carried on to compounds of formula (I) according to Scheme 1.

Scheme 9: Alternate route to of 4,5-disubstituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamates



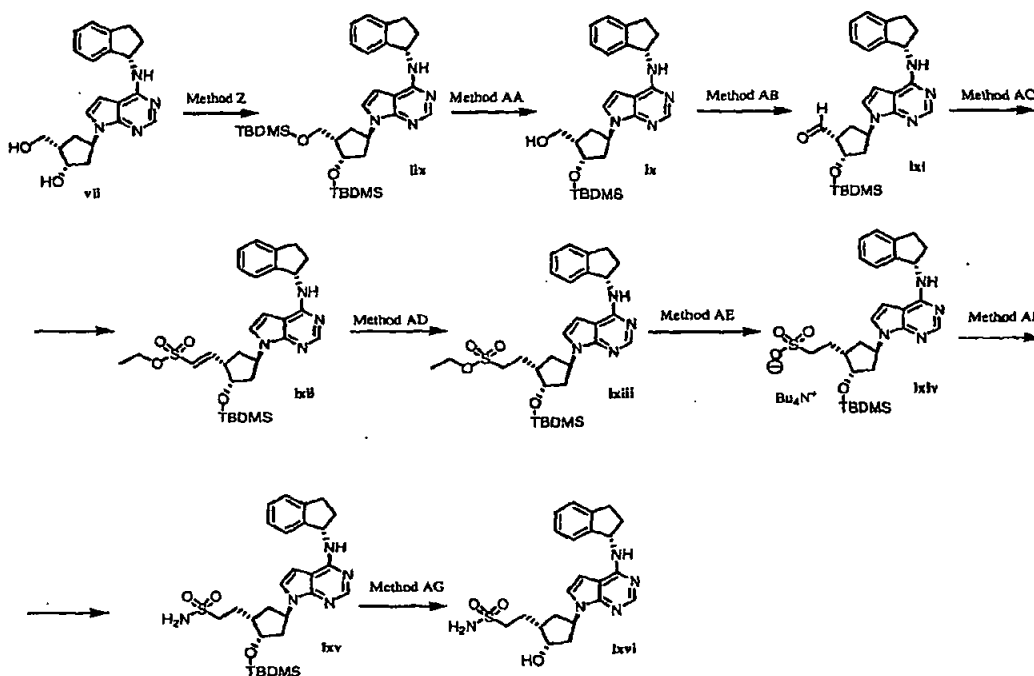
[0122] Compounds of formula **xlix** are prepared as shown in Scheme 1, and are converted to iodide **I** by treatment with NIS (Method X). Iodide **I** can be converted to compounds of formula **II** using a variety of palladium-catalyzed coupling conditions, such as Sonagashira coupling (CuI , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DIPEA, $\text{R}^h\text{C}\equiv\text{CH}$, Method Y). Following the methods shown in Scheme 1, compounds of formula **II** are converted to final compounds of formula (I).

Scheme 10: Synthesis of ((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-(alkylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)methyl sulfamates



[0123] Compounds of formula (I) wherein Y is -O- can be prepared from compounds Iviii. The synthesis of compounds of formula Iviii is reported in the literature (Ugarkar, B.G.; Castellino, A.J.; DaRe, J.S.; Ramirez-Weinhouse, M.; Kopcho, J.J.; Rosengren, S.; Erion, M.D., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 4750-4760), and is outlined in Scheme 10. Methods for the conversion of D-ribose to lii are known (Inokawa, S.; Kitagawa, H.; Seo, K.; Yoshida, H.; Ogata, T., *Carbohydr. Hydr. Res.*, 1973, 30, 127-132). Hydroboration-oxidation using borane-THF complex affords liii, which is globally deprotected using sulfuric acid. Tetraol liv is protected using 2,2-dimethoxypropane and subsequent protection of the primary alcohol using TBDMS-Cl gives alcohol lvi. Selective chlorination using CCl_4 and HMPT in toluene affords the single enantiomer lvii. Glycosylation using compounds of formula i gives intermediates of formula Iviii, which can be further elaborated as described in Schemes 1, 2, and 6 above.

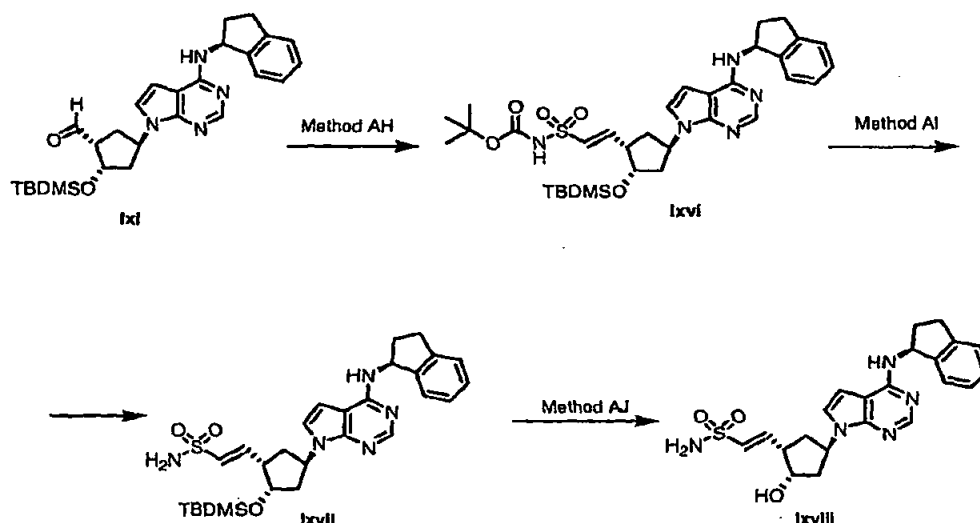
Scheme 11: Synthesis of 2-((1S,2S,4R)-4-4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl-2-hydroxycyclopentyl) ethanesulfonamide



[0124] Compounds of formula (I) wherein X is CH_2 can be prepared from compounds vii. As shown in Scheme 11, diol vii is protected as a bis-TBDMS ether lix using TBDMS-Cl, suitable base, such as triethylamine, and 4-DMAP (Method Z). Selective

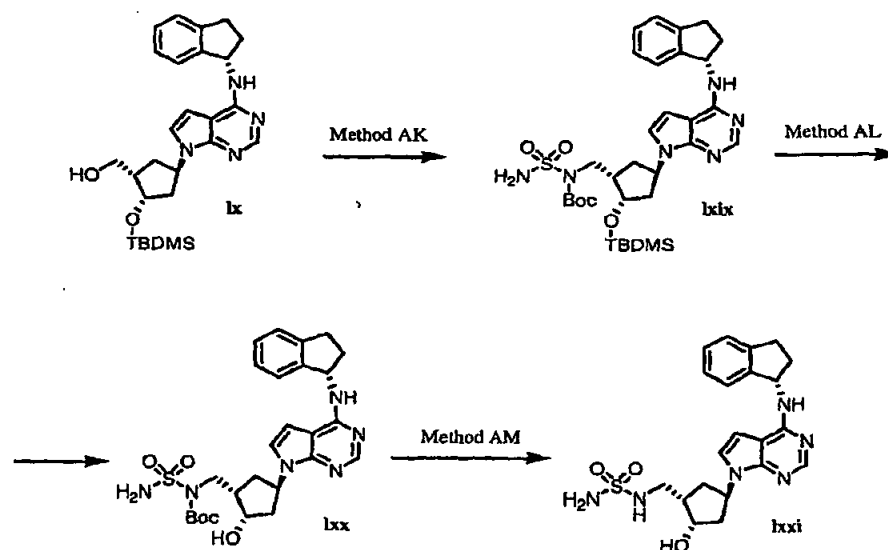
deprotection of primary TBDMS group to **ix** is effected using aqueous acetic acid at elevated temperature (Method AA). Aldehyde **ixi** is obtained by oxidation of alcohol **ix** using TPAP and a suitable oxidant, such as NMO (method AB). Treatment of aldehyde **ixi** with (diethoxyphosphoryl)-methanesulfonic acid ethyl ester and *n*-BuLi (Method AC) gives alkene **ixii**, which is in turn reduced to sulfonyl ester **ixiii** using a suitable reducing agent, such as sodium borohydride in ethanol (Method AD). Hydrolysis of the former ester using TBAI under microwave conditions (Method AE) gives sulfonic acid **ixiv**, which is transformed into protected sulfonamide **ixv** via intermediate sulfonyl chloride (using thionyl chloride and then ammonia in dioxane, Method AF). TBDMS deprotection using a suitable reagent, such as TBAF in THF (Method AG) affords sulfonamide **ixvi**.

Scheme 12: Synthesis of (E)-2-((1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)ethylenesulfonamide



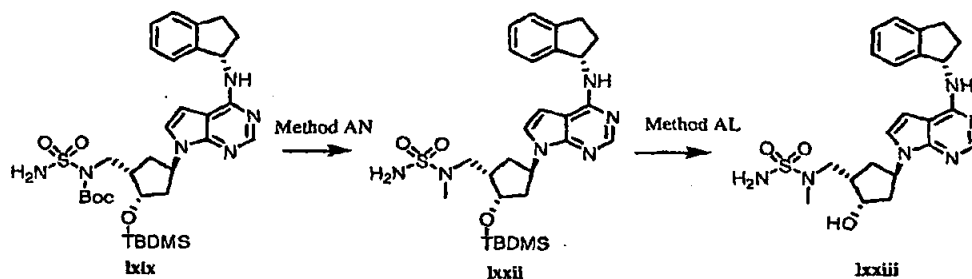
[0125] Compounds of formula (I) wherein X is -CH= can be prepared from compounds **ixi**. As shown in Scheme 12, *tert*-butyl[[[(diphenylphosphoryl)methyl]sulfonyl]carbamate is treated with *n*-BuLi and the formed reagent is mixed with aldehyde **ixi** (Method AH) to give protected vinyl sulfonamide **ixvi**. The Boc group is deprotected using a suitable Lewis acid, such as ZnBr₂ (Method AI) to afford **ixvii**. The final deprotection of a TBDMS group is carried out using a suitable reagent, such as TBAF in THF (Method AJ) to give **ixviii**.

Scheme 13: General route to 4-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamides



[0126] Compounds of formula (I) wherein X is NH can be prepared from compounds 1x. As shown in Scheme 13, alcohol 1x is treated with *N*-Boc-sulfonamide under Mitsunobu conditions, such as triphenylphosphine and DEAD in ethyl acetate under elevated temperature to afford protected sulfamide 1xix (Method AK). The TBDMS group is deprotected using a suitable acid, such as aqueous HCl (Method AL) to afford 1xx. The final deprotection of a Boc group is carried out using a suitable reagent, such as TFA in methylene chloride (Method AM) to give 1xxi.

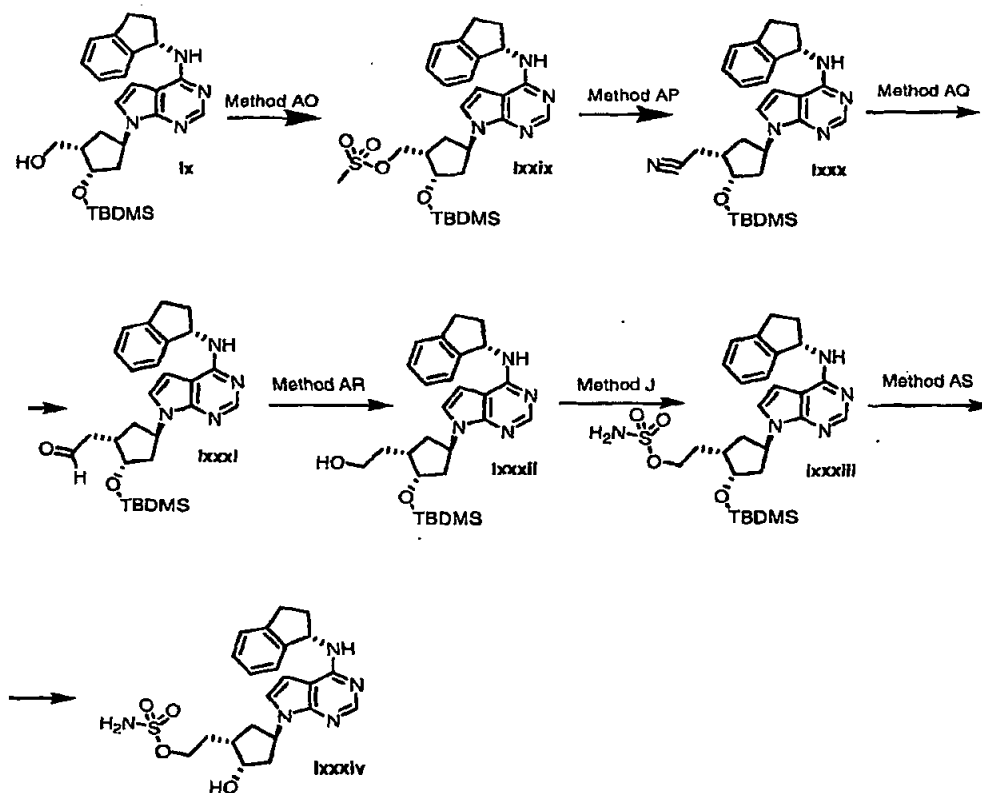
Scheme 14: General route to 4-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl *N*-methyl sulfamides



[0127] Compounds of formula (I) wherein X is -N(CH₃)- can be prepared from compounds 1xix. As shown in Scheme 14, sulfamide 1xix is reduced with a suitable agent,

such as LiAlH_4 in THF under elevated temperature to afford protected *N*-methyl sulfamide **lxxii** (Method AN). The TBDMS group is deprotected using a suitable acid, such as aqueous HCl (Method AL) to afford **lxxiii**.

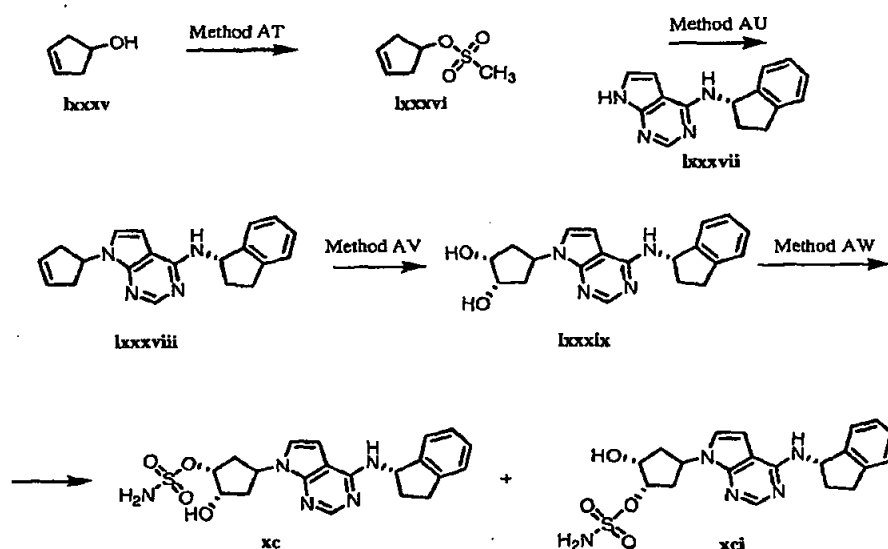
Scheme 15: Synthesis of ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl methanesulfonate



[0128] Compounds of formula (I) wherein X is O and $m = 2$ can be prepared from compounds **lx**. As shown in Scheme 15, alcohol **lx** is transformed to a suitable leaving group, such as mesylate **lxxix**, using methanesulfonyl chloride and an appropriate base, such as triethylamine in DCM (Method AO). The formed mesylate is displaced with a nitrile group using a suitable nucleophile, such as sodium cyanide in DMSO under elevated temperature (Method AP) to afford nitrile **lxxx**, which is reduced to aldehyde **lxxxi** using a suitable reducing agent, such as DIBAL in DCM (Method AQ). Further reduction of **lxxxi** using a suitable reagent, such as sodium tetrahydroborate in methanol affords alcohol **lxxxii**.

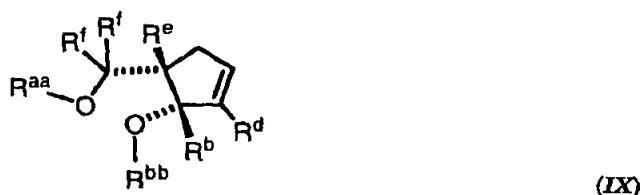
(Method AR). Treatment of lxxxii with a sulfamating reagent, such as chlorosulfonamide in acetonitrile in a presence of an appropriate base, such as triethylamine affords protected sulfamate lxxxiii (Method J). TBDMS removal by treatment with an acid, such as HF.pyridine, in pyridine/THF according to Method AS yields compounds of formula lxxxiv.

Scheme 16: Synthesis of Diastereoisomeric mixture of (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl sulfamate and (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl sulfamate



[0129] Compounds of formula (I) wherein X is O and $m = 0$ can be prepared from 3-cyclopentene-1-ol (lxxxv). As shown in Scheme 16, alcohol lxxxv is activated by transformation to a suitable leaving group, such as mesylate lxxxvi using methanesulfonyl chloride and an appropriate base, such as pyridine and DMAP in DCM (Method AT). Treatment of mesylate lxxxvi with base lxxxvii in the presence of cesium carbonate in DMF under elevated temperature (Method AU) affords lxxxviii. Treatment of alkene lxxxviii with an appropriate chiral dihydroxylation agent, such as AD-mix- α (Sigma-Aldrich) in *tert*-butyl alcohol (Method AV) gives diol lxxxix, which upon sulfamation with chlorosulfonamide as described in Method J affords a diastereoisomeric mixture of sulfamates xc and xci (Method AW).

[0130] The invention further provides synthetic intermediates useful for the preparation of the compounds of formula (I). In one embodiment, the invention provides a compound of formula (IX):



wherein:

depicted stereochemical configurations indicate absolute stereochemistry;

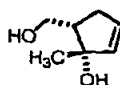
R^b is fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^{aa} and R^{bb} are each independently hydrogen or a hydroxyl protecting group, or R^{aa} and R^{bb} together form a cyclic diol protecting group; and

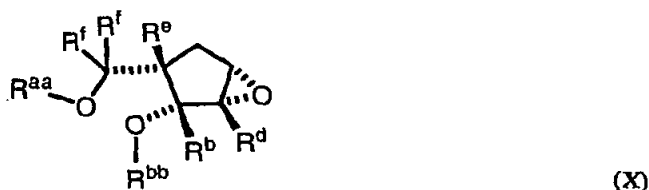
the variables R^d , R^e , and R^f have the values and preferred values described above for formula (I).

[0131] As used herein, the term "hydroxyl protecting group" refers to a chemical group that i) reacts with a hydroxyl functional group of a substrate to form a protected substrate; ii) is stable to reaction conditions to which the protected substrate will be subjected; and iii) is removable from a protected substrate to liberate the hydroxyl functional group under conditions that are compatible with other functionality present in the substrate. The hydroxyl groups of 1,2- and 1,3-diols may be individually protected or may be jointly protected with a cyclic diol protecting group. Examples of suitable hydroxyl protecting groups and diol protecting groups may be found in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons Inc., NY (1999).

[0132] In a particular embodiment, the compound of formula (VIII) is represented by the formula:



[0133] The invention also provides a compound of formula (X):



wherein:

depicted stereochemical configurations indicate absolute stereochemistry;

R^{aa} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; and

R^{bb} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; or

R^{aa} and R^{bb} together form a cyclic diol protecting group; and

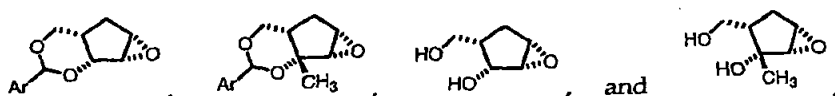
the variables R^b, R^d, R^e, and R^f have the values and preferred values described above for formula (I).

[0134] In one embodiment, the compound of formula (X) is characterized by formula (Xa):



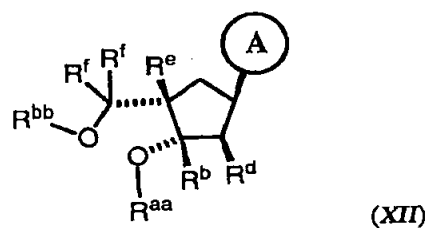
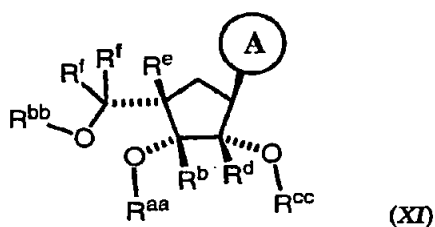
wherein Ar is an optionally substituted aryl group. In some embodiments, Ar is an optionally substituted phenyl group. In certain embodiments, Ar is *para*-methoxy-phenyl.

[0135] In certain particular embodiments, the compound of formula (Xa) is selected from the group consisting of:



wherein Ar is as described above for formula (Xa).

[0136] The invention also provides a compound of formula (XI) or formula (XII):



wherein:

depicted stereochemical configurations indicate absolute stereochemistry;

R^{aa} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; and

R^{bb} is hydrogen or a hydroxyl protecting group;

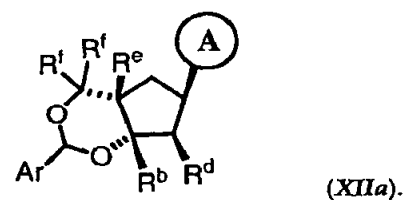
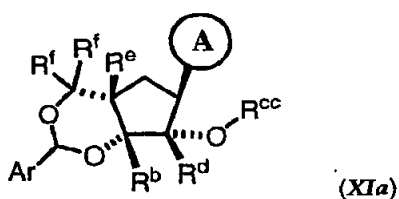
R^{cc} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; or

R^{aa} and R^{bb} together form a cyclic diol protecting group; or

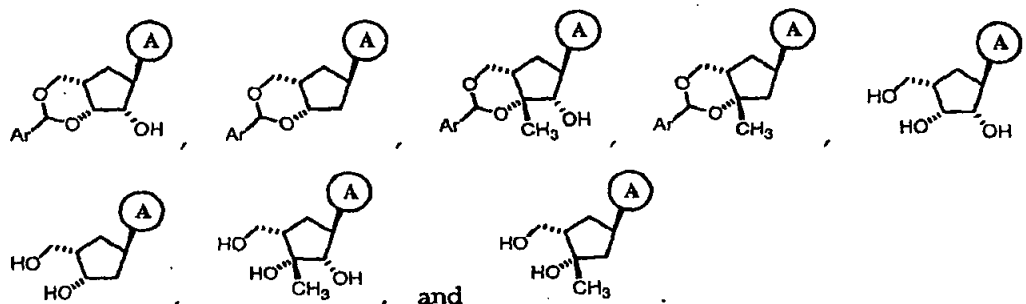
R^{aa} and R^{cc} together form a cyclic diol protecting group; and

Ring A and the variables R^b , R^d , R^e , and R^f have the values and preferred values described above for formula (I).

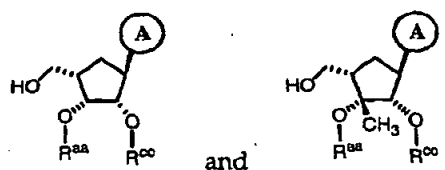
[0137] In some embodiments, the compound is characterized by formula (XIa) or (XIIa)



[0138] In certain embodiments, the invention relates to a compound selected from the group consisting of:

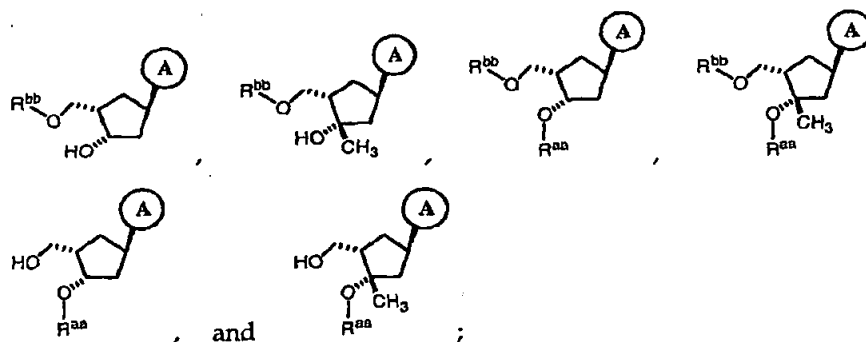


[0139] In certain other embodiments, the invention relates to a compound selected from the group consisting of:



wherein R^{aa} and R^{cc} are each independently a hydroxyl protecting group, or R^{aa} and R^{cc} together form a cyclic diol protecting group.

[0140] In certain other embodiments, the invention relates to a compound selected from the group consisting of:



wherein R^{aa} and R^{bb} are each independently a hydroxyl protecting group. In some embodiments, R^{aa} and R^{bb} are selected so as to allow selective protection and deprotection. In certain embodiments, R^{aa} is an acyl protecting group, and R^{bb} is a silyl protecting group. In a particular embodiment, R^{aa} is acetyl or substituted acetyl, and R^{bb} is *tert*-butyl-dimethylsilyl or *tert*-butyldiphenylsilyl.

Uses of Compounds of the Invention

[0141] The compounds of this invention are useful inhibitors of E1 enzyme activity. In particular, the compounds are designed to be inhibitors of NAE, UAE, and/or SAE. Inhibitors are meant to include compounds which reduce the promoting effects of E1 enzymes in ubl conjugation to target proteins (*e.g.*, reduction of ubiquitination, neddylation, sumoylation), reduce intracellular signaling mediated by ubl conjugation, and/or reduce proteolysis mediated by ubl conjugation (*e.g.*, inhibition of cullin-dependent ubiquitination and proteolysis (*e.g.*, the ubiquitin-proteasome pathway)). Thus, the compounds of this invention may be assayed for their ability to inhibit the E1 enzyme *in vitro* or *in vivo*, or in cells or animal models according to methods provided in further detail herein, or methods known in the art. The compounds may be assessed for their ability to bind or mediate E1 enzyme activity directly. Alternatively, the activity of compounds may be assessed through indirect cellular assays, or assays of downstream effects of E1 activation to assess inhibition of downstream effects of E1 inhibition (*e.g.*, inhibition of cullin-dependent ubiquitination and proteolysis). For example, activity may be assessed by detection of ubl-conjugated substrates (*e.g.*, ubl-conjugated E2s, neddylated cullins, ubiquitinated substrates, sumoylated substrates); detection of downstream protein substrate stabilization (*e.g.*, stabilization of p27, stabilization of IκB); detection of inhibition of UPP activity; detection of downstream effects of protein E1 inhibition and substrate stabilization (*e.g.*, reporter assays, *e.g.*, NFκB reporter assays, p27 reporter assays). Assays for assessing activities are described below in the Experimental section and/or are known in the art.

[0142] One embodiment of this invention relates to a composition comprising a compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. It will be appreciated that the compounds of this invention may be derivatized at functional groups to provide prodrug derivatives which are capable of conversion back to the parent compounds *in vivo*. Examples of such prodrugs include the physiologically acceptable and metabolically labile ester derivatives, such as methoxymethyl esters, methylthiomethyl esters, or pivaloyloxymethyl esters derived from a hydroxyl group of the compound or a carbamoyl moiety derived from an amino group of the compound. Additionally, any physiologically acceptable equivalents of the present compounds, similar to the metabolically labile esters or carbamates, which are capable of producing the parent compounds described herein *in vivo*, are within the scope of this invention.

[0143] If pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention are utilized in these compositions, the salts preferably are derived from inorganic or organic acids and bases. For reviews of suitable salts, see, *e.g.*, Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0144] Nonlimiting examples of suitable acid addition salts include the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzene sulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphor sulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, lucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenyl-propionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate.

[0145] Suitable base addition salts include, without limitation, ammonium salts, alkali metal salts, such as sodium and potassium salts, alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases, such as dicyclohexylamine salts, *N*-methyl-*D*-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, and so forth.

[0146] In some embodiments, the invention relates to an acid addition salt of a compound of formula I formed by protonation of a basic moiety in the molecule. In certain such embodiments, the invention relates to a hydrochloride salt of a compound of formula I.

[0147] In some other embodiments, the invention relates to a base addition salt of a compound of formula I formed by deprotonation of the sulfamate ($X = O$) moiety, the sulfamide ($X = NH$) moiety, or the sulfonamide ($X = CH_2$) moiety, as applicable. In some such embodiments, the invention relates to a sodium or potassium salt of a compound of formula I.

[0148] Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides and iodides; dialkyl sulfates, such as dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl halides, such as benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

[0149] The term "pharmaceutically acceptable carrier" is used herein to refer to a material that is compatible with a recipient subject, preferably a mammal, more preferably a human, and is suitable for delivering an active agent to the target site without terminating the activity of the agent. The toxicity or adverse effects, if any, associated with the carrier preferably are commensurate with a reasonable risk/benefit ratio for the intended use of the active agent.

[0150] The pharmaceutical compositions of the invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, or emulsifying processes, among others. Compositions may be produced in various forms, including granules, precipitates, or particulates, powders, including freeze dried, rotary dried or spray dried powders, amorphous powders, tablets, capsules, syrup, suppositories, injections, emulsions, elixirs, suspensions or solutions. Formulations may optionally contain stabilizers, pH modifiers, surfactants, solubilizing agents, bioavailability modifiers and combinations of these.

[0151] Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in these compositions include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates or carbonates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

[0152] According to a preferred embodiment, the compositions of this invention are formulated for pharmaceutical administration to a mammal, preferably a human being. Such pharmaceutical compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intravenously, or subcutaneously. The formulations of the invention may be designed to be short-acting, fast-releasing, or

long-acting. Still further, compounds can be administered in a local rather than systemic means, such as administration (*e.g.*, by injection) at a tumor site.

[0153] Pharmaceutical formulations may be prepared as liquid suspensions or solutions using a liquid, such as, but not limited to, an oil, water, an alcohol, and combinations of these. Solubilizing agents such as cyclodextrins may be included. Pharmaceutically suitable surfactants, suspending agents, or emulsifying agents, may be added for oral or parenteral administration. Suspensions may include oils, such as but not limited to, peanut oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil and olive oil. Suspension preparation may also contain esters of fatty acids such as ethyl oleate, isopropyl myristate, fatty acid glycerides and acetylated fatty acid glycerides. Suspension formulations may include alcohols, such as, but not limited to, ethanol, isopropyl alcohol, hexadecyl alcohol, glycerol and propylene glycol. Ethers, such as but not limited to, poly(ethyleneglycol), petroleum hydrocarbons such as mineral oil and petrolatum; and water may also be used in suspension formulations.

[0154] Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation. Compounds may be formulated for parenteral administration by injection such as by bolus injection or continuous infusion. A unit dosage form for injection may be in ampoules or in multi-dose containers.

[0155] The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. In the case of tablets for oral use, carriers that are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. Coatings may be used for a variety of purposes; *e.g.*, to mask taste, to affect the site of dissolution or absorption, or to prolong drug action. Coatings may be applied to a tablet or to granulated particles for use in a capsule.

[0156] Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These may be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

[0157] The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

[0158] Topical application for the lower intestinal tract may be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used. For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate, polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

[0159] For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with or without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

[0160] The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

[0161] The pharmaceutical compositions of this invention are particularly useful in therapeutic applications relating to disorders as described herein (e.g., proliferation disorders, e.g., cancers, inflammatory, neurodegenerative disorders). Preferably, the composition is formulated for administration to a patient having or at risk of developing or experiencing a recurrence of the relevant disorder being treated. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, more preferably a human. Preferred pharmaceutical compositions of the invention are those formulated for oral, intravenous, or subcutaneous administration. However, any of the above dosage forms containing a therapeutically effective amount of a compound of the invention are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention. In certain embodiments, the pharmaceutical composition of the invention may further comprise another therapeutic agent. Preferably, such other therapeutic agent is one normally administered to patients with the disorder, disease or condition being treated.

[0162] By "therapeutically effective amount" is meant an amount of compound or composition sufficient, upon single or multiple dose administration, to cause a detectable decrease in E1 enzyme activity and/or the severity of the disorder or disease state being treated. "Therapeutically effective amount" is also intended to include an amount sufficient to treat a cell, prolong or prevent advancement of the disorder or disease state being treated (e.g., prevent additional tumor growth of a cancer, prevent additional inflammatory response), ameliorate, alleviate, relieve, or improve a subject's symptoms of the a disorder beyond that expected in the absence of such treatment. The amount of E1 enzyme inhibitor required will depend on the particular compound of the composition given, the type of disorder being treated, the route of administration, and the length of time required to treat

the disorder. It should also be understood that a specific dosage and treatment regimen for any particular patient will depend upon a variety of factors, including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, and diet of the patient, time of administration, rate of excretion, drug combinations, the judgment of the treating physician, and the severity of the particular disease being treated. In certain aspects where the inhibitor is administered in combination with another agent, the amount of additional therapeutic agent present in a composition of this invention typically will be no more than the amount that would normally be administered in a composition comprising that therapeutic agent as the only active agent. Preferably, the amount of additional therapeutic agent will range from about 50% to about 100% of the amount normally present in a composition comprising that agent as the only therapeutically active agent.

[0163] One embodiment of the invention relates to a method of inhibiting or decreasing E1 enzyme activity in a sample comprising contacting the sample with a compound of this invention, or composition comprising a compound of the invention. The sample, as used herein, includes, without limitation, sample comprising purified or partially purified E1 enzyme, cultured cells or extracts of cell cultures; biopsied cells or fluid obtained from a mammal, or extracts thereof; and body fluid (e.g., blood, serum, saliva, urine, feces, semen, tears) or extracts thereof. Inhibition of E1 enzyme activity in a sample may be carried out *in vitro* or *in vivo*, *in cellulo*, or *in situ*.

[0164] In another embodiment, the invention provides a method for treating a patient having a disorder, a symptom of a disorder, at risk of developing or experiencing a recurrence of a disorder, comprises administering to the patient a compound or pharmaceutical composition according to the invention. Treating can be to cure, heal, alleviate, relieve, alter, remedy, ameliorate, palliate, improve or affect the disorder, the symptoms of the disorder or the predisposition toward the disorder. While not wishing to be bound by theory, treating is believed to cause the inhibition of growth, ablation, or killing of a cell or tissue *in vitro* or *in vivo*, or otherwise reduce capacity of a cell or tissue (e.g., an aberrant cell, a diseased tissue) to mediate a disorder, e.g., a disorder as described herein (e.g., a proliferative disorder, e.g., a cancer, inflammatory disorder). As used herein, "inhibiting the growth" or "inhibition of growth" of a cell or tissue (e.g., a proliferative cell, tumor tissue) refers to slowing, interrupting, arresting or stopping its growth and metastases and does not necessarily indicate a total elimination of growth.

[0165] Disease applications include those disorders in which inhibition of E1 enzyme activity is detrimental to survival and/or expansion of diseased cells or tissue (*e.g.*, cells are sensitive to E1 inhibition; inhibition of E1 activity disrupts disease mechanisms; reduction of E1 activity stabilizes protein which are inhibitors of disease mechanisms; reduction of E1 activity results in inhibition of proteins which are activators of disease mechanisms). Disease applications are also intended to include any disorder, disease or condition which requires effective cullin and/or ubiquitination activity, which activity can be regulated by diminishing E1 enzyme activity (*e.g.*, NAE, UAE activity).

[0166] For example, methods of the invention are useful in treatment of disorders involving cellular proliferation, including, but not limited to, disorders which require an effective cullin- dependent ubiquitination and proteolysis pathway (*e.g.*, the ubiquitin proteasome pathway) for maintenance and/or progression of the disease state. The methods of the invention are useful in treatment of disorders mediated via proteins(*e.g.*, NFkB activation, p27^{Kip} activation, p21^{WAF/CIP1} activation, p53 activation) which are regulated by E1 activity(*e.g.*, NAE activity, UAE activity, SAE activity). Relevant disorders include proliferative disorders, most notably cancers and inflammatory disorders (*e.g.*, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoarthritis, dermatosis (*e.g.*, atopic dermatitis, psoriasis), vascular proliferative disorders (*e.g.*, atherosclerosis, restenosis) autoimmune diseases (*e.g.*, multiple sclerosis, tissue and organ rejection)); as well as inflammation associated with infection (*e.g.*, immune responses), neurodegenerative disorders (*e.g.*, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, motor neurone disease, neuropathic pain, triplet repeat disorders, astrocytoma, and neurodegeneration as result of alcoholic liver disease), ischemic injury (*e.g.*, stroke), and cachexia (*e.g.*, accelerated muscle protein breakdown that accompanies various physiological and pathological states, (*e.g.*, nerve injury, fasting, fever, acidosis, HIV infection, cancer affliction, and certain endocrinopathies)).

[0167] The compounds and pharmaceutical compositions of the invention are particularly useful for the treatment of cancer. As used herein, the term "cancer" refers to a cellular disorder characterized by uncontrolled or dysregulated cell proliferation, decreased cellular differentiation, inappropriate ability to invade surrounding tissue, and/or ability to establish new growth at ectopic sites. The term "cancer" includes, but is not limited to, solid tumors and bloodborne tumors. The term "cancer" encompasses diseases of skin, tissues,

organs, bone, cartilage, blood, and vessels. The term "cancer" further encompasses primary and metastatic cancers.

[0168] In some embodiments, the cancer is a solid tumor. Non-limiting examples of solid tumors that can be treated by the methods of the invention include pancreatic cancer; bladder cancer; colorectal cancer; breast cancer, including metastatic breast cancer; prostate cancer, including androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer; renal cancer, including, *e.g.*, metastatic renal cell carcinoma; hepatocellular cancer; lung cancer, including, *e.g.*, non-small cell lung cancer (NSCLC), bronchioloalveolar carcinoma (BAC), and adenocarcinoma of the lung; ovarian cancer, including, *e.g.*, progressive epithelial or primary peritoneal cancer; cervical cancer; gastric cancer; esophageal cancer; head and neck cancer, including, *e.g.*, squamous cell carcinoma of the head and neck; melanoma; neuroendocrine cancer, including metastatic neuroendocrine tumors; brain tumors, including, *e.g.*, glioma, anaplastic oligodendroglioma, adult glioblastoma multiforme, and adult anaplastic astrocytoma; bone cancer; and soft tissue sarcoma.

[0169] In some other embodiments, the cancer is a hematologic malignancy. Non-limiting examples of hematologic malignancy include acute myeloid leukemia (AML); chronic myelogenous leukemia (CML), including accelerated CML and CML blast phase (CML-BP); acute lymphoblastic leukemia (ALL); chronic lymphocytic leukemia (CLL); Hodgkin's disease (HD); non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including follicular lymphoma and mantle cell lymphoma; B-cell lymphoma; T-cell lymphoma; multiple myeloma (MM); Waldenstrom's macroglobulinemia; myelodysplastic syndromes (MDS), including refractory anemia (RA), refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS), (refractory anemia with excess blasts (RAEB), and RAEB in transformation (RAEB-T); and myeloproliferative syndromes.

[0170] In some embodiments, the compound or composition of the invention is used to treat a patient having or at risk of developing or experiencing a recurrence in a cancer selected from the group consisting of colorectal cancer, ovarian cancer, lung cancer, breast cancer, gastric cancer, prostate cancer, and pancreatic cancer. In certain preferred embodiments, the cancer is selected from the group consisting of lung cancer, colorectal cancer, ovarian cancer and a hematologic cancer.

[0171] Depending on the particular disorder or condition to be treated, in some embodiments, the E1 enzyme inhibitor of the invention is administered in conjunction with additional therapeutic agent or agents. In some embodiments, the additional therapeutic

agent(s) is one that is normally administered to patients with the disorder or condition being treated. As used herein, additional therapeutic agents that are normally administered to treat a particular disorder or condition are known as "appropriate for the disorder or condition being treated."

[0172] The E1 inhibitor of the invention may be administered with the other therapeutic agent in a single dosage form or as a separate dosage form. When administered as a separate dosage form, the other therapeutic agent may be administered prior to, at the same time as, or following administration of the E1 inhibitor of the invention.

[0173] In some embodiments, the E1 enzyme inhibitor of the invention is administered in conjunction with a therapeutic agent selected from the group consisting of cytotoxic agents, radiotherapy, and immunotherapy appropriate for treatment of proliferative disorders and cancer. Non-limiting examples of cytotoxic agents suitable for use in combination with the E1 enzyme inhibitors of the invention include: antimetabolites, including, *e.g.*, capecitabine, gemcitabine, 5-fluorouracil or 5-fluorouracil/ leucovorin, fludarabine, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine, pentostatin, and methotrexate; topoisomerase inhibitors, including, *e.g.*, etoposide, teniposide, camptothecin, topotecan, irinotecan, doxorubicin, and daunorubicin; vinca alkaloids, including, *e.g.*, vincristine and vinblastin; taxanes, including, *e.g.*, paclitaxel and docetaxel; platinum agents, including, *e.g.*, cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; antibiotics, including, *e.g.*, actinomycin D, bleomycin, mitomycin C, adriamycin, daunorubicin, idarubicin, doxorubicin and pegylated liposomal doxorubicin; alkylating agents such as melphalan, chlorambucil, busulfan, thiotepea, ifosfamide, carmustine, lomustine, semustine, streptozocin, decarbazine, and cyclophosphamide; including, *e.g.*, CC-5013 and CC-4047; protein tyrosine kinase inhibitors, including, *e.g.*, imatinib mesylate and gefitinib; proteasome inhibitors, including, *e.g.*, bortezomib, thalidomide and related analogs; antibodies, including, *e.g.*, trastuzumab, rituximab, cetuximab, and bevacizumab; mitoxantrone; dexamethasone; prednisone; and temozolomide.

[0174] Other examples of agents the inhibitors of the invention may be combined with include anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF blockers, IL-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and sulfasalazine; immunomodulatory and immunosuppressive agents such as cyclosporine, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferons, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, and

sulfasalazine; antibacterial and antiviral agents; and agents for Alzheimer's treatment such as donepezil, galantamine, memantine and rivastigmine.

[0175] In order that this invention be more fully understood, the following preparative and testing examples are set forth. These examples are for the purpose of illustration only and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

Abbreviations

AA	ammonium acetate
AcOH	acetic acid
AcCN	acetonitrile
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
DCM	dichloromethane
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	dimethylformamide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
FA	formic acid
h	hours
KO- <i>t</i> -Bu	potassium <i>tert</i> -butoxide
LC/MS	liquid chromatography mass spectrum
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid
MeOH	methanol
MgSO ₄	magnesium sulfate
min	minutes
MS	mass spectrum
MWI	microwave irradiation
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine- <i>N</i> -oxide
rt	room temperature
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylammonium fluoride
TBAI	tetra- <i>n</i> -butylammonium iodide
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

TPAP

tetrapropylammonium perruthenate

Analytical LC-MS Methods

[0176] Spectra were run on a Phenomenex Luna 5 μ m C18 50 $\times$ 4.6 mm column on a Hewlett-Packard HP1100 at 2.5 mL/min for a 3 minute run using the following gradients:

Formic Acid Standard (FA Standard): Acetonitrile containing zero to 100 percent 0.1 % formic acid in water.

Ammonium Acetate Standard (AA Standard): Acetonitrile containing zero to 100 percent 10 mM AA in water.

Example 1: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-35)

Step a: (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol

[0177] (1*S*,5*S*)-5-(Hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-ol (3.19 g, 27.9 mmol) was dissolved in DCM (143 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 3-Chloroperbenzoic acid (7.52 g, 33.5 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 4 h. TLC indicated complete conversion. Silica gel (20 g) was added, the mixture was concentrated to dryness and was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in DCM to afford the title compound (2.75g, 76%). LC/MS: R_t = 0.37 min, ES⁺ 131 (AA standard).

Step b: (1*aS*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-3-(4-Methoxyphenyl)hexahydrooxireno[4,5]cyclopenta[1,2-*d*]-[1,3]dioxine

[0178] (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (3.65 g, 21.0 mol) was dissolved in DCM (121 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 1-(Dimethoxymethyl)-4-methoxybenzene (10.7 mL, 63.1 mmol) was added followed by pyridinium *p*-toluenesulfonate (530. mg, 2.11 mmol). The mixture was stirred at rt overnight. TLC indicated complete conversion. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (4.10 g, 78%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 249 (AA standard).

Step c: *N*-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0179] 4-Chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (2.10 g, 13.6 mmol) was dissolved in 1-butanol (60.0 mL) and *N,N*-diisopropylethylamine (3.57 mL, 20.5 mmol) was added followed by (*S*)-(+)-1-aminoindan (1.93 mL, 15.0 mmol). The mixture was heated to reflux for 60 h, cooled down to rt and the solvent was evaporated to dryness. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in DCM to afford the title compound (2.72 g, 80%). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 251 (AA standard).

Step d: (4*aS*,6*R*,7*S*,7*aR*)-6-[4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol

[0180] *N*-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (3.70 g, 14.8 mmol) was dissolved in DMF (49.4 mL) under an atmosphere of nitrogen. Sodium hydride (546 mg, 13.6 mmol) was added and the suspension was stirred at 70 °C for 10 min to give a clear solution. (1*aS*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-3-(4-Methoxyphenyl)hexahydrooxireno[4,5]-cyclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxine (2.82 g, 11.4 mmol) dissolved in DMF (35.3 mL) was added to the solution above and the reaction was stirred at 110 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled down, quenched with saturated aqueous sodium chloride solution (30 mL), extracted with EtOAc (3 x 50 mL), dried with MgSO₄, filtered, and evaporated under high vacuum. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 30 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (3.90 g, 69%). LC/MS: R_t = 1.86 min, ES⁺ 500. (AA standard).

Step e: *O*-[(4*aS*,6*R*,7*S*,7*aR*)-6-[4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-yl] *O*-phenyl thiocarbonate

[0181] (4*aS*,6*R*,7*S*,7*aR*)-6-[4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol (4.00 g, 8.02 mmol) was dissolved in DCM (169 mL) under an atmosphere of argon and 4-(dimethylamino)-pyridine (2.94 g, 24.1 mmol) was added followed by phenyl chlorothionocarbonate (2.22 mL, 16.0 mmol). The mixture was stirred at rt for 1 hour. The solvent was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 20 to 100% EtOAc in hexanes on a column pre-treated with 1% TEA in hexanes to afford the title compound (5.00 g, 99%). LC/MS: R_t = 2.34 min, ES⁺ 636 (AA standard).

Step f: N-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

[0182] O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-yl] O-phenyl thiocarbonate (5.00 g, 7.88 mmol) was dissolved in toluene (150. mL) under an atmosphere of nitrogen and tri-*n*-butyltin hydride (4.24 mL, 15.8 mmol) was added followed by 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (259 mg, 1.58 mmol). The solution was heated to reflux for 30 min, the mixture was cooled down, the solvent was concentrated to 30 mL and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 30 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (3.00 g, 79%). LC/MS: R_t = 2.12 min, ES⁺ 483 (AA standard).

Step g: (1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0183] N-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (3.00 g, 5.90 mmol) was dissolved in THF (11.6 mL), water (11.6 mL) and AcOH (34.9 mL, 614 mmol) were added. The mixture was stirred at rt under an atmosphere of argon for 60 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (2.10 g, 98%). LC/MS: R_t = 1.46 min, ES⁺ 365 (AA standard).

Step h: (1S,2S,4R)-2-([(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl acetate

[0184] (1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (3.00 g, 8.23 mmol), 1H-imidazole (1.68 g, 24.7 mmol) and 4-(dimethylamino)-pyridine (100 mg, 0.818 mmol) were dissolved in DMF (90.0 mL) under an atmosphere of argon and the solution was cooled to 0 °C. *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (1.24 g, 8.23 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. LC/MS indicated complete conversion. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium chloride solution (30 mL), extracted with EtOAc (3 x 50 mL), dried with MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The remaining DMF was removed under high vacuum. Crude (1S,2S,4R)-2-([(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentanol (3.94 g, 8.23 mmol) and

4-(dimethylamino)-pyridine (100. mg, 0.818 mol) were dissolved in pyridine (70.0 mL) and acetic anhydride (4.66 mL, 49.4 mmol) was added. The mixture was stirred at rt overnight. The solvent was evaporated and the remaining pyridine was removed under high vacuum. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 10 to 66% EtOAc in hexanes to afford the title compound (3.66 g, 86%). LC/MS: R_t = 2.51 min, ES^+ 521 (AA standard).

Step i: (1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl acetate

[0185] (1S,2S,4R)-2-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl acetate (3.66 g, 7.03 mmol) was dissolved in THF (31.3 mL) and pyridine (31.3 mL, 387 mmol) in a polypropylene vial and the solution was cooled to 0 °C. Pyridine hydrofluoride (8.61 mL, 95.6 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred at rt for 1 hour. The resulting solution was added dropwise into a solution of saturated aqueous sodium bicarbonate (150 mL), extracted with EtOAc (3 x 50 mL), dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (2.30 g, 80%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 407 (AA standard).

Step j: (1S,2S,4R)-2-[(Aminosulfonyl)oxy]methyl)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl acetate

[0186] A 2.00 M solution of chlorosulfonamide in AcCN was prepared as follows: FA (2.30 mL, 61.0 mmol) was added dropwise, with stirring to chlorosulfonyl isocyanate (5.20 mL, 59.7 mmol) under nitrogen at 0°C. After the addition was complete and the mixture had solidified, AcCN (22.5 mL) was added. The resulting solution was left to stand under a vented source of nitrogen overnight at rt.

[0187] (1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl acetate (2.30 g, 5.38 mol) was dissolved in AcCN (108 mL) and TEA (3.75 mL, 26.9 mmol) was added. The solution was cooled to 0 °C and a 2.00 M solution of chlorosulfonamide in AcCN (5.38 mL, 10.8 mmol, as prepared above) was added. The mixture was stirred at rt for 45 min. TLC indicated 50% conversion. Additional 2.00 M chlorosulfonamide in AcCN solution (5.38 mL, 10.8 mmol) was added and the mixture was stirred at rt for 15 min. At this time, TLC indicated complete

conversion. The mixture was quenched with MeOH (3.00 mL), and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in EtOAc to afford the title compound (2.45 g, 94%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 486 (AA standard).

Step k: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-35)

[0188] (1S,2S,4R)-2-[(Aminosulfonyl)oxy]methyl-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl acetate (2.45 g, 4.54 mmol) was dissolved in a 7.00 M solution of ammonia in MeOH (108 mL) and the mixture was stirred at rt for 5 days. The solvent was removed in vacuo, re-dissolved in DCM and the filtered residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (1.80 g, 90%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.37 (d, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.54 min, ES⁺ 444 (AA standard).

Step l: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate, Potassium salt

[0189] ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (2.64 g, 5.66 mmol) was dissolved in MeOH (43.0 mL) and a 1.002 M solution of potassium hydroxide in water (5.64 mL, 5.65 mmol) was added at rt and the mixture was stirred for 1 hour. The solvent was removed in vacuo and the solid residue was dried under high vacuum to afford the title compound (2.87 g, 100%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.6, 10.0 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.54 min, ES⁺ 444 (AA standard).

Example 2: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-13)

Step a: 4-(Benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0190] To a round bottomed flask with a stir bar was added 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (5.07 g, 33.0 mmol), 1.00 M of KO-*t*-Bu in THF (49.5 mL, 49.5 mmol), and benzenemethanethiol (5.81 mL, 49.5 mmol) in isopropyl alcohol (350 mL). The reaction mixture was heated to reflux at 85 °C under an atmosphere of nitrogen. After 48 h, the reaction mixture was cooled and solvent was removed in vacuo. To the residue was added water (300 mL) and the solution was filtered to collect the resulting white solid. The solid was washed with diethyl ether and MeOH and dried under vacuum to afford the product as a white solid (6.29 g, 79% yield). LC/MS: R_f = 1.68 min, ES⁺ 242 (FA standard). Reference: Pathak, A. K., Pathak, V., Seitz, L. E., Suling, W. J., Reynolds, R. C. J. *Med. Chem.*, 2004, 47, 273-276.

Step b: (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(Benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

[0191] A round-bottomed flask under an atmosphere of argon was charged with 4-(benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (194 mg, 0.804 mmol), and DMF (5.00 mL) followed by a 1.00 M solution of lithium hexamethyldisilazide in THF (0.603 mL, 0.603 mmol). The reaction mixture was heated to 60 °C. After 10 min, (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-methoxyphenyl)hexahydrooxireno[4,5]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxine (100. mg, 0.403 mmol, as prepared in Example 1a-b) in DMF (2.00 mL) was added and the reaction was heated to 110 °C. After 6 h, the reaction mixture was cooled to rt and saturated aqueous sodium chloride solution (50.0 mL) was added. The aqueous layer was washed with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (2 x 100 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. Purification via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in hexanes afforded the title compound as a white solid (197 mg, 93%). LC/MS: R_f = 2.07 min, ES⁺ 490. (FA standard).

Step c: O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(Benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-yl] O-phenyl thiocarbonate

[0192] To a solution of (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (990. mg, 2.02 mmol) in DCM (57.0 mL) was added 4-(dimethylamino)-pyridine (748 mg, 6.07 mmol) and

phenyl chlorothionocarbonate (0.565 mL, 4.04 mol) under an atmosphere of nitrogen and the yellow reaction was stirred at rt. After 12 h, the dark yellow solution was purified via silica gel chromatography eluting with 10% EtOAc in hexanes, and then 10% MeOH in DCM on a column pre-treated with 1% TEA in hexanes to afford the title compound as a yellow oil (1.77 g, 97%). LC/MS: R_t = 2.47 min, ES^+ 626 (FA standard).

Step d: 4-(Benzylsulfanyl)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0193] To a solution of O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-yl] O-phenyl thiocarbonate (1.77 g, 1.98 mmol) in toluene (91.0 mL) was added 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (67.7 mg, 0.404 mmol) and tri-*n*-butyltin hydride (1.11 mL, 4.00 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The yellow solution was heated to reflux at 140 °C. After 2 h, the reaction mixture was cooled, silica gel was added, and the solvent was removed in vacuo. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in hexanes afforded the title compound as a semi-solid (800 mg, 85%). LC/MS: R_t = 2.38 min, ES^+ 475 (FA standard).

Step e: 4-(Benzylsulfonyl)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0194] To a round bottomed flask with a stir bar was added 4-(benzylsulfanyl)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (693 mg, 1.32 mmol) and DCM (32.5 mL). Sodium bicarbonate (400 mg, 4.76 mmol) was added followed by 3-chloroperbenzoic acid (754 mg, 3.36 mol) and the reaction mixture was stirred for 12 h. The reaction mixture was then treated with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, extracted with DCM and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in hexanes afforded the product as a white solid (219 mg, 32%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 506 (FA standard).

Step f: N-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

[0195] In a 0.5-2 mL microwave vial, 4-(benzylsulfonyl)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (100 mg, 0.198 mmol), (R)-(-)-1-aminoindan (0.127 mL, 0.989 mmol), and DIPEA (0.172 mL, 0.989

mol) were dissolved in ethanol (1.22 mL). The vial was sealed and heated to 110 °C overnight. The solution was then concentrated in vacuo and the resulting material was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 20 to 50% EtOAc in hexanes to afford the product as an orange oil (70.0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 483 (FA standard).

Step g: (1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0196] N-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-yl]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (70.0 mg, 0.145 mmol) was added to a solution of AcOH (0.742 mL, 13.0 mmol), THF (0.235 mL) and water (0.261 mL). The solution was stirred at rt for 4 days before being concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM afforded the title compound (27.6 mg, 52%). LC/MS: R_t = 0.94 min, ES^+ 365 (FA standard).

Step h: tert-Butyl (chlorosulfonyl)carbamate

[0197] To a stirred solution of chlorosulfonyl isocyanate (3.20 mL, 36.0 mmol) in benzene (15.0 mL) in a water bath at rt was added *tert*-butyl alcohol (3.50 mL, 36.2 mmol) dropwise via syringe under an atmosphere of nitrogen. After 2 h, the mixture was diluted with hexanes (30.0 mL) and the resulting white precipitate was filtered and washed with hexanes (3 x 20 mL). The collected solid was dried in a vacuum desiccator under house vacuum for 10 min to afford the title compound as a white solid (5.08 g, 65%). The product was stored under nitrogen in a freezer. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.44 (br s, 1H), 1.57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0.939 min, ES^+ 215 (AA standard). Reference: F. Hirayama et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1509-1523.

Step i: tert-Butyl [(1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methoxy]sulfonyl]carbamate

[0198] (1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (27.6 mg, 0.117 mmol) and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (48.5 mg, 0.236 mmol) were suspended in AcCN (1.57 mL) and cooled to 0 °C. *tert*-Butyl (chlorosulfonyl)carbamate was added and the mixture was allowed to warm to rt overnight. The reaction was quenched via addition of MeOH (1.00 mL) and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to

10% MeOH in DCM afforded the title compound (15.2 mg, 37%). LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 544 (FA standard).

Step j: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-13)

[0199] *tert*-Butyl [(((1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methoxy)sulfonyl]carbamate (31.0 mg, 0.0570 mmol) was dissolved in DCM (0.803 mL) and trifluoroacetic acid (0.803 mL, 10.4 mmol) was added. The solution was stirred at rt for 15 min before being concentrated in vacuo. The residue was taken up in MeOH (5.00 mL), treated with solid sodium bicarbonate (300 mg) and stirred for 10 min. Filtration and silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM afforded the title compound (7.20 mg, 58%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.64 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 444 (FA standard).

Example 3: ((1S,2R,3S,4R)-2,3-Dihydroxy-4-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-53)

Step a: 4-(Phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0200] To a solution of 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1.69 g, 11.0 mmol) and TEA (4.60 mL, 33.0 mmol) in 1-butanol (25.0 mL) was added benzenethiol (3.39 mL, 33.0 mmol), and the mixture was refluxed at 140 °C overnight. The reaction was then cooled to rt and concentrated in vacuo. The off-white solid was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 35% EtOAc in DCM to afford the product (2.29 g, 92%). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 228 (FA standard).

Step b: (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-Methoxyphenyl)-6-[4-(phenylsulfanyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

[0201] A mixture of 4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (895 mg, 3.94 mmol) and NaH (148 mg, 3.69 mmol) in dry DMF (12.0 mL) was stirred at 60 °C for 10 min. Then (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-methoxyphenyl)hexahydrooxireno[4,5]cyclopenta[1,2-d][1,3]-dioxine (611 mg, 2.46 mmol) was added and the mixture was heated to 110 °C for 5 h. The reaction mixture was then cooled to rt, quenched with saturated aqueous sodium chloride

solution and the solution was extracted twice with EtOAc. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The crude product mixture was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 30% EtOAc in DCM to afford the title compound (96.5 mg, 8.24%). LC/MS: R_t = 1.95 min, ES^+ 476 (FA standard).

Step c: (1S,2R,3S,5R)-3-(Hydroxymethyl)-5-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]cyclopentane-1,2-diol

[0202] To a solution of AcOH (1.04 mL, 18.3 mmol), THF (0.330 mL), and water (0.366 mL) was added (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-methoxyphenyl)-6-[4-(phenylsulfanyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1-yl]hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (96.7 mg, 0.203 mmol). The reaction solution was stirred at rt for 48 h then concentrated in vacuo. The resulting oil was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 60 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (32.0 mg, 44%). LC/MS: R_t = 1.33 min, ES^+ 358 (FA standard).

Step d: {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-Dimethyl-6-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]tetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl}methanol

[0203] (1S,2R,3S,5R)-3-(Hydroxymethyl)-5-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl]cyclopentane-1,2-diol (320 mg, 0.0895 mmol), 2,2-dimethoxypropane (0.0549 mL, 0.446 mmol), and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (17.0 mg, 0.0895 mmol) were dissolved in acetone (2.20 mL) and stirred at rt overnight. Then the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate solution and approximately half the solvent was removed in vacuo. The resulting residue was diluted with water and extracted with DCM (3x). Combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to afford the title compound as a white foam (35.5 mg, 99%), which was used without further purification. LC/MS: R_t = 1.72 min, ES^+ 389 (FA standard).

Step e: {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Dimethyl-6-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]tetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl}methyl sulfamate

[0204] A solution of {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimethyl-6-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]tetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl}methanol (35.5 mg, 0.0893 mmol) and pyridine (0.0325 mL, 0.402 mmol) in dry DCM (1.00 mL) was cooled with an ice bath. To this solution was added a 2.00 M chlorosulfonamide solution in AcCN (0.178 mL, 0.356 mmol, as prepared in Example 1j) and the reaction was allowed to warm to rt and

stirred for 4 h. The mixture was diluted with DCM, washed with water, and extracted with DCM (3x). Combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting oil was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 50 to 70% EtOAc in hexanes to afford the title compound as a white solid (14.4 mg, 34%). LC/MS: R_t = 1.81 min, ES^+ 477 (FA standard).

Step f: $\{(1R,2R,3S,4R)$ -2,3-Dihydroxy-4-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-53)

[0205] $\{(3aR,4R,6R,6aS)$ -2,2-Dimethyl-6-[4-(phenylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]tetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)methyl sulfamate (14.4 mg, 30.2 mmol) was stirred in 1.00 mL of 90% trifluoroacetic acid in water for 3 h at rt. The solvent was then removed in vacuo and the resulting oil was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 60 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (7.50 mg, 57%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.45 (s, 1H), 7.66-7.36 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 5.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.58-4.55 (dd, J = 3.8, 9.0 Hz, 1H), 4.42-4.37 (dd, J = 8.0, 9.8 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES^+ 437 (FA standard).

Example 4: $\{[(1S,2S,4R)$ -2-Hydroxy-4-(4-[(1R)-1-phenylethyl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-7)

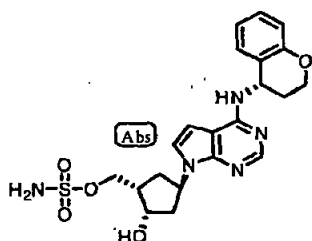
[0206] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using *R*-(+)- α -methylbenzylamine in step c. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.05 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.38-4.34 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.21-4.17 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 432 (FA standard).

Example 5: $\{[(1S,2S,4R)$ -2-Hydroxy-4-(4-[methyl[(1S)-1-phenylethyl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-3)

[0207] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using (*S*)-(-)-*N*, α -dimethylbenzylamine in step c. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 6.9, 9.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.80-

2.70 (m, 1H), 2.37-2.14 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.64$ min, ES^+ 446 (AA standard).

Example 6: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(4*S*)-3,4-Dihydro-2*H*-chromen-4-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-12)



[0208] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using (4*S*)-chroman-4-amine in step c. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.28 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 3H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.4, 9.8$ Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 7.6, 9.8$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.39-2.05 (m, 6H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.51$ min, ES^+ 460 (AA standard).

Example 7: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(2,6-Difluorobenzyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-15)

[0209] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using (2,6-difluorophenyl)methanamine in step c. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.42$ min, ES^+ 454 (AA standard).

Example 8: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Benzylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-49)

[0210] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using benzylamine in step c. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.12 (s, 1H), 7.36-7.20 (m, 6H), 6.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 10.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.6, 10.0$ Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.20$ min, ES^+ 418 (FA standard).

Example 9: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-[(1*S*)-1-phenylethyl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-4)

[0211] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using (1*S*)-(-)- α -methylbenzylamine in step c. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.05 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.48-4.47 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.61-1.59 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.50 min, ES⁺ 432 (AA standard).

Example 10: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[Benzyl(methyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-10)

[0212] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using *N*-methylbenzylamine in step f. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.24 (s, 1H), 7.44-7.25 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.64 (br s, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, *J* = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.22-1.87 (m, 4H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.51 min, ES⁺ 432 (AA standard).

Example 11: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(2-Chlorobenzyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-1)

[0213] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 2-chlorobenzylamine in step f. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.10 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 6.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.36 (dt, *J* = 8.9, 14.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.1, 9.5 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.51 min, ES⁺ 452 (AA standard).

Example 12: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-[4-(methylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-cyclopentyl)methyl sulfamate and ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compounds I-40 and I-6)

Step a: *tert*-Butyl (1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylcarbamate

[0214] To a solution of (S)-(+)-1-aminoindan (1.24 g, 9.22 mmol) in THF (20.0 mL) was added TEA (1.42 mL, 10.1 mmol) followed by di-*tert*-butyldicarbonate (2.07 g, 9.22 mmol) and the mixture was stirred under an atmosphere of nitrogen for 24 h. The mixture was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a

gradient of 0 to 20% EtOAc in hexanes to afford the title compound as a white solid (2.02 g, 94%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 234 (AA standard).

Step b: *tert*-Butyl (1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)carbamate

[0215] To a solution of *tert*-butyl (1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylcarbamate (1.82 g, 7.80 mmol) in THF (50.0 mL) under an atmosphere of argon at 0 °C was added 60% sodium hydride in mineral oil (968 mg, 24.2 mmol) and the suspension was allowed to warm to rt and stir for 30 min. Iodomethane (1.52 mL, 24.2 mmol) was added and the mixture was stirred overnight. The reaction was then quenched via addition of saturated ammonium chloride solution (10.0 mL) and was concentrated in vacuo. The mixture was then partitioned between water (20 mL) and DCM (50 mL) and the aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, concentrated in vacuo and purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 20% EtOAc in hexanes to afford the title compound as a clear, colorless oil (1.84 g, 95%). LC/MS: R_t = 2.21 min, ES^+ 248 (AA standard).

Step c: (1*S*)-*N*-Methylindan-1-amine, hydrochloride salt

[0216] To a solution of *tert*-butyl (1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)carbamate (1.84 g, 7.44 mmol) in MeOH (50.0 mL) under an atmosphere of nitrogen was added hydrochloric acid (6.00 mL, 72.4 mmol) and the mixture was stirred overnight. The reaction was concentrated in vacuo to afford the title compound as a white solid without further purification (1.35 g, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 148 (AA standard).

Step d: *tert*-Butyl [4-[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methoxy]sulfonylcarbamate

[0217] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-i using (1*S*)-*N*-methylindan-1-amine, hydrochloride salt in step f. LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 558 (AA standard).

Step e: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-{4-[(methylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-cyclopentyl)methyl sulfamate and [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compounds I-40 and I-6)

[0218] To a solution of *tert*-butyl [4-[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methoxy]-

sulfonyl]carbamate (97.9 mg, 0.176 mmol) in DCM (5.00 mL) under an atmosphere of nitrogen was added trifluoroacetic acid (5.00 mL, 64.9 mmol). LC/MS after 10 min indicated the presence of both products, and the mixture was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in EtOAc to afford both products as clear, colorless oils (9.70 mg, 10% and 30.6 mg, 51%, respectively). Analytical data for ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-[4-(methylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-40): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.03 min, ES⁺ 342 (AA standard). Analytical data for ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl(methyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-6): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.28 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 5.2, 8.9, 17.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 3.3, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.5, 9.7 Hz, 1H), 3.23-2.96 (m, 6H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.42-2.05 (m, 6H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.89 min, ES⁺ 458 (AA standard).

Example 13: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Benzylamino)-5-fluoro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-31)

Step a: 4-Chloro-5-fluoro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

[0219] To a stirred solution of 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (3.00 g, 19.5 mmol) in AcCN (148 mL) was added SelectfluorTM (1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)), 10.4 g, 29.4 mmol) and AcOH (29.8 mL, 524 mmol), and then the mixture was allowed to stir for 26 hrs at 70 °C under an atmosphere of nitrogen. After cooling to rt, the mixture was concentrated in vacuo and the mixture was co-evaporated with dry toluene (2 x 30 mL). The residue was dissolved in a solution of 50% DCM in EtOAc and filtered through a pad of silica gel which was thoroughly washed. The filtrate was concentrated in vacuo, the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 30% EtOAc in DCM to afford the title compound as a light brown solid (1.22 g, 36%). LC/MS: *R*_t = 1.51 min, ES⁺ 243 (AA standard).

Step b: ((1S,2S,4R)-4-[4-(Benzylamino)-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-31)

[0220] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using benzylamine and 4-chloro-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine in step c. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 1.5, 8.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.98 (ddd, J = 5.0, 9.4, 14.0 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 1.56 min, ES⁺ 436 (AA standard).

Example 14: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(Cyclohexylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-29)

[0221] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using cyclohexanemethylamine in step c. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.15 (m, 3H), 2.01 (ddd, J = 4.9, 9.2, 14.3 Hz, 1H), 1.88-1.60 (m, 6H), 1.36-1.15 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.60 min, ES⁺ 424 (AA standard).

Example 15: ((1S,2R,3S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-17)

Step a: (1R,2S,3R,5S)-3-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol

[0222] To a solution of (4aS,6R,7R,7aR)-6-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(4-methoxyphenyl)-7-methylhexahydrocyclopenta[d]-[1,3]dioxin-7-ol (312 mg, 0.594 mmol, as prepared following the procedure in Example 1a-d, using (S)-(+)-1-aminoindan in step c) in THF (1.17 mL) and water (1.17 mL) was added AcOH (3.51 mL, 61.7 mmol) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was stirred at rt overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound as a white solid (182 mg, 76%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES⁺ 381 (FA standard).

Step b: ((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]-pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)methanol

[0223] To a suspension of (1R,2S,3R,5S)-3-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol (63.8 mg, 0.168 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (0.103 mL, 0.838 mmol) in acetone (2.10 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (31.9 mg, 0.168 mmol) with rapid stirring. The resulting solution was stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (1.00 mL) and the volume was reduced in vacuo. The solution was diluted with water and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 10 to 60% EtOAc in hexanes to afford the title compound as a white solid (49.6 mg, 70%). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES^+ 421 (FA standard).

Step c: ((1S,2R,3S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-17)

[0224] To a suspension of ((3aR,4S,6R,6aS)-6-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)methanol (45.9 mg, 0.109 mmol) and pyridine (0.0180 mL, 0.222 mmol) in AcCN (1.10 mL) and DCM (0.500 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added dropwise a 2.00 M solution of chlorosulfonamide in AcCN (0.110 mL, 0.220 mmol, as prepared in 1j). The suspension was stirred for 2 h and more 2.00 M of chlorosulfonamide in AcCN solution (0.150 mL, 3.00 mmol) was added. After 5 min the reaction was quenched with MeOH (1.00 mL) and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound as a white solid (23.1 mg, 46%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 3.8, 9.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.0, 9.9 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 0.94 min, ES^+ 460. (FA standard).

Example 16: ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl}cyclopent-2-en-1-yl)methyl sulfamate and ((1*S*,3*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compounds I-20 and I-11)

Step a: (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-5-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentane-1,2-diol

[0225] A solution of (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol (166 mg, 0.436 mmol), as prepared in Example 15a), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (69.0 mg, 0.458 mmol), 1*H*-imidazole (44.6 mg, 0.654 mmol) in DMF (2.00 mL) was stirred under an atmosphere of nitrogen. After 2 h additional *tert*-butyldimethylsilyl chloride (6.00 mg, 0.0365 mmol) was added and the solution was stirred for 1 hour. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The combined organics were washed with water and saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue filtered through a plug of silica gel eluting with 60% EtOAc in hexanes to afford the title compound as an off white solid (179 mg, 83%). LC/MS: *R*_f = 1.51 min, ES⁺ 495 (FA standard).

Step b: (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-4-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}tetrahydro-3*aH*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxole-2-thione

[0226] To a solution of (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-5-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentane-1,2-diol (179 mg, 0.362 mmol) in DMF (2.00 mL) under an atmosphere of nitrogen was added 1,1'-thiocarbonyldiimidazole (72.3 mg, 0.406 mmol) and the solution was heated to 80 °C for 3 h. The solvent was removed and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (158 mg, 81%). LC/MS: *R*_f = 2.24 min, ES⁺ 538 (FA standard).

Step c: 7-[(1*R*,4*R*)-4-([*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]cyclopent-2-en-1-yl]-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0227] To a solution of (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-4-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}tetrahydro-3*aH*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxole-2-thione (138 mg, 0.257 mmol) in THF (0.860 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added 1,3-dimethyl-2-phenyl-1,3,2-diazaphospholidine (0.147 mL, 0.793 mmol) dropwise. The solution was stirred for 10 min at 0 °C and then at rt for 5 h.

The solvent was removed and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 20% EtOAc in hexanes to afford the title compound as a clear oil (~70% purity, 81.9 mg, 48%). LC/MS: R_t = 2.10 min, ES^+ 462 (FA standard).

Step d: ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl}cyclopent-2-en-1-yl)methanol

[0228] To a solution of 7-[(1*R*,4*R*)-4-([*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-methyl]cyclopent-2-en-1-yl)-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (81.9 mg, 0.178 mmol) in pyridine (0.800 mL) and THF (0.800 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added dropwise pyridine hydrofluoride (0.0500 mL, 0.555 mol). The solution was warmed to rt and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and diluted with EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 5% MeOH in DCM to afford the title compound as a white solid (~70% purity, 35.7 mg, 41%). LC/MS: R_t = 1.03 min, ES^+ 347 (FA standard).

Step e: ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopent-2-en-1-yl)methyl sulfamate (Compound I-20)

[0229] To a solution of ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopent-2-en-1-yl)methanol (35.7 mg, 0.103 mmol) and pyridine (0.0417 mL, 0.515 mmol) in AcCN (1.00 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added dropwise a 2.00 M solution of chlorosulfonamide in AcCN (0.260 mL, 0.520 mmol, as prepared in 1j). The solution was stirred for 1 hour. The reaction was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and partitioned between water and EtOAc. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 5% MeOH in DCM to afford the title compound as a solid (28.9 mg, 66%). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ): 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 4.19 (dd, J = 1.2, 6.0

Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 426 (FA standard).

Step f: ((1S,3S)-3-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-11)

[0230] A suspension of ((1R,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopent-2-en-1-yl)methyl sulfamate (17.3 mg, 0.0406 mmol) and 10% palladium on carbon (8.60 mg) in EtOAc (0.500 mL) was put under an atmosphere of hydrogen. After 3 h the flask was purged with nitrogen and the suspension was filtered through Celite eluting with EtOAc to afford the title compound as a white solid (10.8 mg, 62%). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, δ): 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 7.00 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 2H), 5.23-5.15 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 5.8, 9.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 6.2, 9.8 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 428 (FA standard).

Example 17: [(1S,2S,4R)-2-Hydroxy-4-(4-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino)-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-1-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-41)

Step a: N-[(5-Methylisoxazol-3-yl)methyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

[0231] 4-Chloro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (1.14 g, 7.43 mmol), (5-methyl-3-isoxazolyl)methylamine (1.00 g, 8.92 mmol) and DIPEA (1.94 mL, 11.1 mmol) were added to 1-butanol (9.13 mL). The mixture was heated at 190 °C for 1600 seconds using MWI in three batches. The combined reactions were concentrated in vacuo to give a brown oil. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with EtOAc to afford the title compound as a yellow solid (1.22 g, 72%). LC/MS: R_t = 0.63 min, ES^+ 230. (FA standard).

Step b: [(1S,2S,4R)-2-Hydroxy-4-(4-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]amino)-1H-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-1-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-41)

[0232] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1d-k using N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine in step d. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.22 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.42 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H) ppm.

LC/MS: R_t = 0.89 min, ES^+ 423 (FA standard).

Example 18: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-Anilino-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyridazin-1-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-39)

[0233] The title compound was prepared following the procedure described in Example 17a-b using aniline in step a. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 7.5, 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.03 min, ES^+ 404 (FA standard).

Example 19: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-[2-(trifluoromethyl)benzyl]amino)-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyridazin-1-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-47)

[0234] The title compound was prepared following the procedure described in Example 17a-b using 2-(trifluoromethyl)benzylamine in step a. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.19 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.50-5.36 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.34 (dd, J = 7.5, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (q, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 2.94-2.73 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.25 min, ES^+ 486 (FA standard).

Example 20: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-25)

Step a: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0235] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-g using cyclopropylmethylamine in step c. LC/MS: R_t = 0.90 min, ES^+ 303 (FA standard).

Step b: 7-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-methyl]cyclopentyl]-N-(cyclopropylmethyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0236] (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (280. mg, 0.923 mmol) was stirred in DMF (3.00 mL). *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (698 mg, 4.63 mmol) was added followed by 1*H*-imidazole (142 mg, 2.08 mmol) and 4-(dimethylamino)-pyridine (10.0 mg, 0.0818 mmol). The reaction was stirred for 1 h then diluted with water and extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The

organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo. The resulting oil was dried under high vacuum overnight. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 15 % EtOAc in hexanes to afford the title compound (203 mg, 41 %). LC/MS: R_t = 2.16 min, ES^+ 531 (FA standard).

Step c: ((1S,2S,4R)-2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(cyclopropylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methanol

[0237] 7-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl]cyclopentyl]-N-(cyclopropylmethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (100.0 mg, 0.188 mmol) was dissolved in THF (0.900 mL) and pyridine (0.900 mL). Pyridine hydrofluoride (7 drops) was added and the reaction was stirred for 5 h. Additional pyridine hydrofluoride (3 drops) was added and the reaction was stirred for 2 h before being quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was extracted using EtOAc (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (47.0 mg, 50 %). LC/MS: R_t = 1.53 min, ES^+ 417 (FA standard).

Step d: ((1S,2S,4R)-2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(cyclopropylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamate

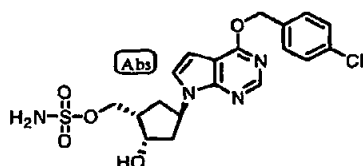
[0238] ((1S,2S,4R)-2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(cyclopropylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methanol (74.0 mg, 0.178 mmol) was dissolved in AcCN (3.50 mL) and cooled to 0 °C. TEA (0.0500 mL, 0.355 mmol) was added followed by a 2.00 M solution of chlorosulfonamide in AcCN (0.178 mL, 0.356 mmol, as prepared in 1j). The reaction was stirred for 2 h, quenched with MeOH and concentrated in vacuo. The material was taken on to the next step without further purification. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 496 (FA standard).

Step e: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(Cyclopropylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-25)

[0239] ((1S,2S,4R)-2-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(cyclopropylmethyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamate (88.0 mg, 0.178 mmol) was dissolved in THF (1.00 mL) and pyridine (3.00 mL). Pyridine hydrofluoride (12 drops) was added and the reaction was stirred for 3 h. The reaction was

quenched using saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with 5% MeOH in DCM. The compound was re-purified via silica gel chromatography eluting with 10% MeOH in DCM to afford the title compound (3.00 mg, 4.4%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.33-1.03 (m, 3H), 0.93-0.77 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 0.85$ min, ES^+ 382 (FA standard).

Example 21: ((1S,2S,4R)-4-(4-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-34)



Step a: 4-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0240] To a 0.375 M solution of aqueous potassium hydroxide (26.2 mL, 9.83 mmol) was added (4-chlorophenyl)methanol (464 mg, 3.26 mmol) and the mixture was heated to 80 °C for 30 min. Then 4-chloro-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (500 mg, 3.26 mmol) was added and the mixture was refluxed at 130 °C. After 6 h, additional (4-chlorophenyl)methanol (100. g, 0.701 mmol) was added and the solution was heated to 115 °C overnight. The reaction was cooled to rt and diluted with water. The solution was then extracted with EtOAc (2x) and DCM (2x). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 30% EtOAc in DCM to afford the product as a white solid (210 mg, 25%). LC/MS: $R_t = 1.72$ min, ES^+ 260. (FA standard).

Step b: ((1S,2S,4R)-4-(4-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-34)

[0241] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1d-g and then Example 2i-j, using 4-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine in step 1d. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.35 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 5H), 6.56 (d,

$J = 3.5$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.8, 10.0$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.81$ min, ES^+ 453 (FA standard).

Example 22: ((1S,2S,4R)-4-[4-(Benzylsulfanyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-32)

[0242] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-d and g-j. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.54 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.97$ min, ES^+ 435 (FA standard).

Example 23: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-Chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-45)

[0243] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 4-chlorobenzylamine in step f. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.10 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.21 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 8.3, 9.9$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 6.8, 10.0$ Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 5.39$ min, ES^+ 452 (FA standard, long purity method)

Example 24: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(3-Chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-51)

[0244] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 3-chlorobenzylamine in step f. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.22 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 6.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.51$ min, ES^+ 452 (FA standard).

Example 25: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-Chloro-2-methylbenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-48)

[0245] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 4-chloro-2-methylbenzylamine in step f. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.12 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H),

4.69 (s, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.11$ min, ES^+ 466 (FA standard).

Example 26: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-{4-[(2-methoxybenzyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-43)

[0246] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 2-methoxybenzylamine in step f. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.08 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85 (dt, $J = 0.8, 7.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.16$ min, ES^+ 448 (FA standard).

Example 27: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(3,4-Dichlorobenzyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-24)

[0247] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 3,4-dichlorobenzylamine in step f. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.49 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.16$ min, ES^+ 486 (FA standard).

Example 28: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-{4-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-37)

[0248] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (5*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine in step f. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.17-1.82 (m, 5H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.29$ min, ES^+ 458 (FA standard).

Example 29: ((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{4-[(4-Chlorobenzyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-22)

[0249] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-d and g-j using 4-chlorobenzylamine in step f. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.11 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (dd, *J* = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.46 min, ES⁺ 468 (AA standard).

Example 30: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{6-[(4-Chlorobenzyl)amino]-9*H*-purin-9-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-23)

[0250] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-f and Example 2h-j, using 4-chlorobenzylamine and 6-chloro-9*H*-purine in step 1c. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51-4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.42 min, ES⁺ 453 (AA standard).

Example 31: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-46)

Step a: 4-Methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

[0251] A 3.00 M solution of magnesium chloride in THF (13.0 mL, 39.0 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 4-chloro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (2.50 g, 16.3 mmol) and ferric acetylacetonate (700. mg 1.98 mmol) in THF (30.0 mL) under an atmosphere of argon. The resulting reaction mixture was stirred at rt for 8 h. The mixture was poured onto a mixture of ice (100 mL) and ammonium chloride (1.00 g) and the mixture was extracted with chloroform. Volatiles were removed in vacuo, and C-18 column chromatography eluting with a gradient of 0 to 60% AcCN in water with 0.1% AA afforded the title compound (1.50 g, 69%). LC/MS: *R*_t = 0.94 min, ES⁺ 134 (AA standard).

Step b: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]-methyl sulfamate (Compound I-46)

[0252] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-k using 4-methyl-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine in step c. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.69 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 4.53-

4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.9$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.5, 9.9$ Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.36-2.05 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 0.50$ min, ES^+ 327 (FA standard).

Example 32: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-[4-(2-phenylethyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-28)

[0253] The title compound was prepared following the procedure described in Example 31a-b using chloro(2-phenylethyl)magnesium in step a. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 5H), 6.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 7.8, 9.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 7.5, 9.6$ Hz, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.56$ min, ES^+ 417 (AA standard).

Example 33: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-[4-(2-methyl-2-phenylpropyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-50)

[0254] The title compound was prepared following the procedure described in Example 31a-b using chloro(2-methyl-2-phenylpropyl)magnesium in step a. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.62 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.49-4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 9.6$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.43 (s, 6H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.59$ min, ES^+ 445 (AA standard).

Example 34: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Acetylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate and ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compounds I-9 and I-18)

Step a: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-Amino-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0255] A solution of *N*-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (123 mg, 0.238 mmol, prepared following the procedure described in Example 1a-f using 2,4-dimethoxybenzylamine in step c) and AcOH (1.00 mL, 17.6 mmol) in water (0.500 mL) and THF (0.500 mL) were stirred at rt overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo and purification by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM afforded the title compound (43.0 mg, 73%). LC/MS: $R_t = 0.15$ min, ES^+ 249 (FA standard).

Step b: (1S,2S,4R)-4-(4-Amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)cyclopentanol

[0256] To a solution of (1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (43.0 mg, 0.173 mmol) and imidazole (25.0 mg, 0.367 mmol) in dry DMF (2.00 mL) at 0 °C was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (29.0 mg, 0.192 mmol). The solution was stirred at rt for 2 h and concentrated in vacuo, the residue was dissolved in water and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford the title compound (50.8 mg, 81%), which was taken on without further purification. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES⁺ 364 (FA standard).

Step c: (1S,2S,4R)-4-[4-(Acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)cyclopentyl acetate

[0257] To a solution of (1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)cyclopentanol (125 mg, 0.345 mmol) in pyridine (2.00 mL) at 0 °C was added acetic anhydride (0.380 mL, 4.03 mmol). The solution was stirred at rt overnight. The reaction mixture was diluted with DCM and water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (47.8 mg, 31%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 447 (FA standard).

Step d: (1S,2S,4R)-4-[4-(Acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl acetate

[0258] To a solution of (1S,2S,4R)-4-[4-(acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-((tert-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)cyclopentyl acetate (47.0 mg, 0.105 mmol) in a mixture of THF (2.00 mL) and pyridine (2.00 mL) was added pyridine hydrofluoride (10 drops). After 2 h, additional pyridine hydrofluoride (15 drops) was added and the solution stirred for an additional 2 h. The reaction was quenched via addition of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with EtOAc (2 × 50 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10 % MeOH in DCM to afford the title compound (29.0 mg, 83%). LC/MS: R_t = 0.76 min, ES⁺ 333 (FA standard).

Step e: (1S,2S,4R)-4-[4-(Acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-[[[aminosulfonyl]oxy]methyl]cyclopentyl acetate

[0259] A solution of (1S,2S,4R)-4-[4-(acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl acetate (63.0 mg, 0.190 mmol) and pyridine (0.0800 mL, 0.989 mmol) in AcCN (5.00 mL) at 0 °C was stirred for 15 min. A 0.641 M solution chlorosulfonamide in AcCN (0.640 mL, 0.410 mmol, as prepared in 1j) was then added slowly. After 2 h another portion of the chlorosulfonamide solution (0.72 mL, 0.462 mmol) was added and the reaction was stirred for 1 hour. The reaction was then concentrated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (78.0 mg, 100%). LC/MS: R_t = 0.81 min, ES^+ 412 (FA standard).

Step f: [(1S,2S,4R)-4-[4-(Acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate and [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compounds I-9 and I-18)

[0260] To neat (1S,2S,4R)-4-[4-(acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-[[[aminosulfonyl]oxy]methyl]cyclopentyl acetate (78.0 mg, 0.190 mmol) was added a 7 M solution of ammonia in MeOH (5.00 mL) was stirred at rt overnight. LC/MS showed partial conversion to the intermediate mono-acetylated compound, the desired product and some starting material remaining. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified by reverse phase chromatography to afford [(1S,2S,4R)-4-[4-(acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (0.900 mg, 1.3%) and [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (6.50 mg, 11%). Analytical data for [(1S,2S,4R)-4-[4-(acetylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-9): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.48 (s, 1H), 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.8, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 6H), 2.18-1.93 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.98 min, ES^+ 370. (FA standard). Analytical data for [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-18): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.09 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 328 (FA standard).

Example 35: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate Compound (I-26)

[0261] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)methanamine in step f. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.07 min, ES⁺ 462 (FA standard).

Example 36: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-{4-[(1-naphthylmethyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]-pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-38)

[0262] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 1-(1-naphthyl)methanamine in step f. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.13 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.24 min, 468 ES⁺ (FA standard).

Example 37: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-{4-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-8)

[0263] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in step f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 2.3, 7.4 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.33 min, ES⁺ 486 (FA standard).

Example 38: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[[4-Chloro-2-(trifluoromethyl)benzyl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-42)

[0264] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 1-[4-chloro-2-(trifluoromethyl)phenyl]methanamine in step f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.61

(d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.36 (dd, $J = 2.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 2.3, 7.4$ Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 1.29$ min, ES^+ 520 (FA standard).

Example 39: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-Dichlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-19)

[0265] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 1-(2,4-dichlorophenyl)methanamine in step f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.54-5.37 (m, 1H), 4.92-4.74 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, $J = 2.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 2.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.37$ min, ES^+ 488 (FA standard).

Example 40: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-Dichlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-16)

[0266] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using 1-(3,5-dichlorophenyl)methanamine in step f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, $J = 2.1, 7.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 2.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.38$ min, ES^+ 488 (FA standard).

Example 41: [(1S,2S,4R)-2-Hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-52)

Step a: *tert*-Butyl [(1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]carbamate

[0267] (1R,2S)-1-Aminoindan-2-ol (1.83 g, 12.3 mmol) was dissolved in DCM (70.0 mL) and TEA (3.42 mL, 24.5 mmol) was added. Di-*tert*-butyldicarbonate (2.81 g, 12.9 mmol) was added at rt and the reaction mixture was stirred for 5 h. The solution was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (3.12 g, 100%). LC/MS: $R_t = 1.55$ min, ES^+ 250. (AA standard).

Step b: *tert*-Butyl [(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]carbamate

[0268] A mixture of *tert*-butyl [(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-carbamate (680 mg, 2.73 mmol), DMF (21.1 mL), barium monoxide (5.02 g, 32.7 mmol), barium hydroxide (2.80 g, 16.4 mmol) and iodomethane (1.70 mL, 27.3 mmol) was stirred overnight. LC/MS showed no starting material. The reaction was quenched via addition of a saturated solution of sodium bicarbonate and was extracted with DCM. The organic layer was washed with water (3x), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (178 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 264 (AA standard).

Step c: (1*R*,2*S*)-2-Methoxyindan-1-amine

[0269] To *tert*-butyl [(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]carbamate (253 mg, 0.961 mmol) was added a 4.00 M solution of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (5.00 mL) and the mixture was stirred for 10 min, after which a white solid crashed out. The suspension was concentrated in vacuo and co-evaporated with toluene to afford a white solid, which was dissolved in water. The solution was adjusted to pH 10 via addition of sodium carbonate. The mixture was then extracted with diethyl ether (3 x 30 mL) and the organic extracts were concentrated in vacuo to afford the title compound (150 mg, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 164 (AA standard).

Step d: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hydroxy-4-(4-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-52)

[0270] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (1*R*,2*S*)-2-methoxyindan-1-amine in step f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 4H) 3.19-3.05 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.46 min, ES^+ 474 (AA standard).

Example 42: [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate and - [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compounds I-14 and I-21)

Step a: 3,3-Dimethylindan-1-one oxime

[0271] To a solution of 3,3-dimethylindan-1-one (1.16 g, 7.21 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (1.31 g, 18.8 mmol) in MeOH (20.0 mL) was added a solution of sodium hydroxide (765 mg, 19.1 mmol) in water (10.0 mL). The mixture was heated to 80 °C for 2 h. The cooled reaction was concentrated in vacuo and partitioned between DCM and water. The organic layer was separated and concentrated in vacuo to afford the title compound as an oil (1.23 g, 97%). LC/MS: R_t = 1.61 min, ES^+ 176 (AA standard).

Step b: 3,3-Dimethylindan-1-amine

[0272] 3,3-Dimethylindan-1-one oxime (1.22 g, 6.96 mmol) was dissolved in MeOH (20.0 mL) and palladium (10 weight percent on carbon, 50% water wet, 148 mg) was added. The reaction was placed under an atmosphere of hydrogen and was stirred overnight. The mixture was then filtered through Celite, washed through with MeOH and the filtrates concentrated in vacuo to afford the product as a grey oil (1.12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.04 min, ES^+ 162 (AA standard).

Step c: [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate and - [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compounds I-14 and I-21)

[0273] The title compounds were prepared following the procedure described in Example 1a-g and then Example 2i-j using 3,3-dimethylindan-1-amine in step 1c. The mixture was separated into its component diastereomers via chiral HPLC (Chiralpac -AS-RH, 20 mm ID x 250 mm, 5 micron column eluting with 55% water in AcCN with 0.1% AA at 6 mL/minute): Peak A – 21.4 min, [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate, R-enantiomer (Compound I-21). Peak B – 22.6 min, [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate, S-enantiomer (Compound I-14). 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H),

5.51-5.38 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.47 (dd, $J = 7.3, 12.4$ Hz, 1H), 2.37-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, $J = 4.5, 9.2, 13.9$ Hz, 1H), 1.93 (dd, $J = 9.1, 12.3$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.66$ min, ES^+ 472 (AA standard).

Example 43: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-([(1*S*)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-14), Chiral synthesis

Step a: (2*R*)-2-([(1*S*)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-2-phenylethanol

[0274] To a solution of 3,3-dimethylindan-1-one (925 mg, 5.77 mmol) and (*R*)-(-)-2-phenylglycinol (893 mg, 6.51 mmol) in toluene (10.0 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (62.5 mg, 0.328 mmol). The reaction was heated to reflux under an atmosphere of nitrogen for 90 min. At this point, the mixture was cooled and diluted with toluene (10.0 mL). The mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution and water. The organic layer was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in THF (10.0 mL) and cooled to 0 °C. Acetic acid (1.13 mL, 19.9 mmol) was added, followed by sodium borohydride (251 mg, 6.64 mmol) and the reaction was allowed to warm to rt overnight. The mixture was partitioned between DCM and saturated aqueous sodium bicarbonate solution. The organic layer was concentrated and silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 35% EtOAc in DCM afforded the title compound (1.49 g, 74%). LC/MS: $R_t = 1.92$ min, ES^+ 282 (AA standard).

Step b: (1*S*)-3,3-Dimethylindan-1-amine

[0275] A solution of (2*R*)-2-([(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-2-phenylethanol (1.44 g, 5.13 mmol) in MeOH (40.0 mL) was added to a stirred solution of lead tetraacetate (3.75 g, 8.03 mmol) in MeOH (60.0 mL) at 0 °C dropwise over 20 min. After stirring for 45 min, the reaction was quenched via addition of a 10% solution of sodium carbonate in water (76.0 mL) and the mixture was stirred for 10 min. DCM (200 mL) was then added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (50.0 mL). The combined organic layers were concentrated in vacuo and the residue was dissolved in ethanol (190 mL) and treated with a 10.4 M aqueous solution of hydrochloric acid (5.70 mL, 59.3 mmol). The resulting mixture was then heated to reflux for 16 h. The cooled reaction was concentrated in vacuo and partitioned between water (150 mL) and diethyl ether (50.0 mL). The aqueous layer was adjusted to pH 10 via addition of sodium

carbonate and extracted with diethyl ether (3 x 50.0 mL). The combined organic layers were concentrated in vacuo and silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound as a pale yellow oil (420 mg, 51%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 7.34-7.14 (m, 4H), 4.45-4.37 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 7.1, 12.4 Hz, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.60 (dd, *J* = 8.7, 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm.

Step c: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-14)

[0276] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-g and then Example 2i-j using (1*S*)-3,3-dimethylindan-1-amine in step 1c. Chiral HPLC showed co-elution with the compound synthesized in Example 42c, Peak B. Analytical data identical to Example 42c.

Example 44: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-5-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate, Potassium salt (Compound I-27)

[0277] The title compound was prepared following the procedure described in Example 43a-b and then Example 2f-j using 5-chloroindan-1-one in step 43a and (1*S*)-5-chloroindan-1-amine in step 2f. The potassium salt was formed following the procedure described in Example 11. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.44 (qd, *J* = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 3.3, 8.6, 15.9 Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.64 (dtd, *J* = 3.5, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 2.38-2.14 (m, 3H), 2.05 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.58 min, ES⁺ 478 (AA standard).

Example 45: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-5-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-36)

[0278] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 using 5-fluoroindan-1-one. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.56 min, ES⁺ 462 (AA standard).

Example 46: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-5-bromo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-33)

[0279] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 using 5-bromoindan-1-one. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.64 min, ES⁺ 524 (AA standard).

Example 47: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(4-Chlorobenzyl)amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-5)

Step a: (1*S*,5*S*)-5-([(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-ol

[0280] To a solution of (1*S*,5*S*)-5-(hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-ol (1.14 g, 9.99 mmol) in DCM (50.0 mL) was added TEA (4.18 mL, 30.0 mmol) and DMAP (60.0 mg, 0.491 mmol). The solution was cooled to 0 °C, *tert*-butylchlorodiphenylsilane (3.90 mL, 15.0 mol) was added and the mixture was stirred at rt for 2 h. TLC indicated complete conversion, and the reaction was quenched by addition of MeOH (1.00 mL). Concentration in vacuo and silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in hexanes afforded the title compound (2.88 g, 86%). LC/MS: *R*_t = 2.51 min, ES⁺ 353 (AA standard).

Step b: (5*S*)-5-([(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-one

[0281] (1*S*,5*S*)-5-([(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-ol (460. mg, 1.30 mmol) was dissolved in DCM (15.0 mL) and pyridinium dichromate (1.47 g, 3.91 mmol) was added. The mixture was stirred at rt overnight, at which point LC/MS indicated complete conversion. The mixture was diluted with DCM (15.0 mL), filtered and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with 0 to 50% EtOAc in hexanes afforded the title compound (400. mg, 79%). LC/MS: *R*_t = 2.42 min, ES⁺ 351 (AA standard).

Step c: (1*S*,5*S*)-5-([(tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)-1-methylcyclopent-2-en-1-ol

[0282] A solution of (5*S*)-5-([(tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)methyl)cyclopent-2-en-1-one (250. mg, 0.713 mmol) in diethyl ether (10.0 mL) under an atmosphere of nitrogen was cooled to -40 °C and a 1.60 M solution of methyl lithium in diethyl ether (0.579 mL, 0.926 mmol) was added slowly and the mixture was stirred at -40 °C for 3 h. TLC indicated

complete conversion, and the reaction was quenched via addition of saturated aqueous ammonium chloride (5.00 mL), extracted with EtOAc (3 x 10.0 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes afforded the title compound (190 mg, 73%). Stereochemistry of the product was confirmed using ROESY analysis. LC/MS: R_t = 2.55 min, ES^+ 367 (AA standard).

Step d: (1S,5S)-5-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl)-1-methylcyclopent-2-en-1-ol

[0283] To a solution of (1S,5S)-5-((tert-butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl)-1-methylcyclopent-2-en-1-ol (560 mg, 1.53 mmol) in THF (29.5 mL) at 0 °C was added 1.00 M of tetra-*n*-butylammonium fluoride in THF (3.06 mL, 3.06 mmol). The mixture was stirred at rt for 2 h, at which point the solvent was concentrated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 50 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (181 mg, 92%). LC/MS: R_t = 0.76 min, ES^+ 129 (AA standard).

Step e: (1S,2R,3S,5S)-3-(Hydroxymethyl)-2-methyl-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol

[0284] To a solution of (1S,5S)-5-(hydroxymethyl)-1-methylcyclopent-2-en-1-ol (0.181 g, 0.00141 mol) in DCM (18.0 mL) was added sodium bicarbonate (237 mg, 2.82 mmol) and the mixture was cooled to 0 °C. To this mixture was added 3-chloroperbenzoic acid (380. mg, 1.69 mmol) and the reaction was stirred at rt for 4 h. The solvent was removed in vacuo and silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in DCM afforded the title compound (200 mg, 98%). LC/MS: R_t = 0.52 min, ES^+ 145 (AA standard).

Step f: (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-Methoxyphenyl)-1b-methylhexahydrooxireno[4,5]-cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxine

[0285] To a solution of (1S,2R,3S,5S)-3-(hydroxymethyl)-2-methyl-6-oxabicyclo[3.1.0]-hexan-2-ol (200 mg, 1.39 mmol) in DCM (13.0 mL) at 0 °C was added dimethoxy(4-methoxyphenyl)methane (0.709 mL, 4.16 mmol) followed by pyridinium *p*-toluenesulfonate (35.0 mg, 0.139 mmol) and the mixture was stirred at rt overnight. TLC showed complete conversion. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes afforded the title compound (215 mg, 59%). LC/MS: R_t = 1.72 min, ES^+ 263 (AA standard).

Step g: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-Chlorobenzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-5)

[0286] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1d-i using (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-Methoxyphenyl)-1b-methylhexahydrooxireno[4,5]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxine and 4-chlorobenzylamine in step d. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 8.2, 10.0 Hz, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.39-2.16 (m, 4H), 1.47 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.55 min, ES⁺ 466 (AA standard).

Example 48: (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxy-2-methylcyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-30)

[0287] The title compound was prepared following the procedure described in Example 47 using (S)-(+)-1-aminoindan in step g. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.25 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.0, 10.0 Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.07 (m, 5H), 1.48 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.57 min, ES⁺ 458 (AA standard).

Example 49: [(1S,2S,4R)-4-(4-[(2-(difluoromethoxy)benzyl)amino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-2)

[0288] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j, using 2-difluoromethoxybenzylamine in step f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.87 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.03 min, ES⁺ 484 (FA standard).

Example 50: [(1S,2S,4R)-4-(5-ethynyl-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-44)

Step a: 5-iodo-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0289] To a solution of 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (363 mg, 0.995 mmol, as prepared in

Example 1a-f) in DCM (15.0 mL) was added *N*-iodosuccinimide (256 mg, 1.14 mmol), and the mixture was stirred at rt overnight. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 25 to 100% EtOAc in hexanes afforded the title compound (253 mg, 52%). LC/MS: R_t = 2.03 min, ES^+ 492 (AA standard).

Step b: 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0290] To a suspension of 5-iodo-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (337 mg, 0.685 mmol), copper(I) iodide (26.0 mg, 0.137 mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)-palladium(II) (48.0 mg, 0.0684 mmol) and DIPEA (0.240 mL, 1.38 mmol) in DMF (20.0 mL) was added ethynyltrimethylsilane (188 mg, 1.91 mmol) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was quenched via addition of saturated aqueous sodium bicarbonate solution and extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 75% EtOAc in hexanes afforded the title compound (314 mg, 99%). LC/MS: R_t = 2.38 min, ES^+ 462 (AA standard).

Step c: 5-ethynyl-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine

[0291] Potassium carbonate (191 mg, 1.38 mmol) was added to a solution of 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-5-[(trimethylsilyl)ethynyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine (314 mg, 0.680 mmol) in MeOH (10.0 mL), and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo to afford the title compound as an oil (215 mg, 81%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 390 (AA standard).

Step d: [(1S,2S,4R)-4-(5-ethynyl-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-44)

[0292] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1g-j, using 5-ethynyl-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-6-yl]-4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine in step g. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.5

Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.16$ min, ES^+ 351 (AA standard).

Example 51: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-4-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-61)

[0293] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (*R*)-4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl amine in step f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.27 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 3.21$ Hz, 1H) 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.64, 8.64$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 6.99, 6.99$ Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.76, 7.49$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 9.75, 7.44$ Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.38-2.04 (m, 5H), ppm. LC/MS: $R_t = 1.10$ min, ES^+ 462 (FA standard).

Example 52: [(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(4-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-62)

[0294] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl amine in step f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 1.07$ min, ES^+ 480 (FA standard).

Example 53: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-63)

[0295] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (*R*)-4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl amine in step f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.91 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.51-5.39 (m, 1H), 4.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.7, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H). LC/MS: $R_t = 1.16$ min, ES^+ 478 (FA standard).

Example 54: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-((*S*)-4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-64)

[0296] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (*S*)-4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl amine in step f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.30 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.69-5.50 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 5H). LC/MS: *R*_t = 1.64 min, ES⁺ 478 (AA standard).

Example 55: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-4-bromo-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-65)

[0297] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 using 4-bromoindan-1-one. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 3.2 Hz, 9.1 Hz, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (td, *J* = 8.4 Hz, 16.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65 (dtd, *J* = 3.3 Hz, 8.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 2H). LC/MS: *R*_t = 1.66 min, ES⁺ 524 (AA standard).

Example 56: [(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(4-[(1*S*)-7-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-66)

[0298] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 using 7-fluoroindan-1-one. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H). LC/MS: *R*_t = 1.16 min, ES⁺ 462 (formic acid standard).

Step a: 1-(4-chlorophenyl)-3-methylbutan-2-ol

[0299] Magnesium (5.02 g, 0.206 mol) was covered in dry ether (50 mL, 0.5 mol) under an atmosphere of nitrogen. Iodine (0.254 g, 0.001 mol) was added to the reaction,

followed by approximately 1 mL of a solution of 1-chloro-4-(chloromethyl)-benzene (32.20 g, 0.200 mol) in ether (25.0 mL, 0.238 mol). An exotherm was noted and the mixture reached reflux. The slow addition of solution was continued over 90 minutes to maintain a gentle reflux. On completion of the addition, the reaction was heated for 30 minutes at 45 °C. The reaction was then cooled to 0 °C. Isobutyraldehyde (25.19 mL, 0.2774 mol) in Ether (20 mL, 0.2 mol) was then added slowly over 2 hours at 0 °C. On completion of the addition the reaction was allowed to warm to room temperature and stir overnight. The reaction was then quenched with ice (200 g) and acidified with 2M HCl (100 mL). The organic phase was separated and the aqueous was extracted twice with more ether. The combined organic phase was evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 0 to 10% methanol in dichloromethane to yield the product, 17.8 g (45%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.22 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 2.81 (dd, J=3.3 Hz, 13.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J=9.4 Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.74 (dt, J=6.5 Hz, 12.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

Step b: 6-chloro-1,1-dimethylindane

[0300] Concentrated sulfuric acid (45.0 mL) was added to water (5.00 mL) carefully and allowed to cool down to room temperature. 1-(4-chlorophenyl)-3-methylbutan-2-ol (17.8 g, 0.0896 mol) was added portionwise over 30 minutes. After the addition, the mixture was left to stir at room temperature for 2 hours. The mixture was then poured onto ice and the aqueous layer was extracted with ether. The organic phase was washed water and then dried over magnesium sulphate and concentrated to yield crude product. The residue was purified by filtration through a plug of silica, eluting with dichloromethane, to yield the product, 12.6 g (78%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.10 (m, 3H), 2.85 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.94 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).

Step c: 5-chloro-3,3-dimethylindan-1-one

[0301] 6-chloro-1,1-dimethylindane (2.19 g, 0.0121 mol) was dissolved in acetone (50 mL), and 1.41 M solution of magnesium sulfate in water (9.02 mL) was added, followed by potassium permanganate (3.83 g, 0.0242 mol). The mixture was stirred at room temperature overnight. 1:1 water:isopropanol was then added to the mixture and this was stirred for 1 hour. The mixture was then evaporated to an aqueous residue and ethyl acetate was added. The mixture was filtered, washing the collected solids with EtOAc, and the filtrates were separated. The organic phase was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 20 to 100% dichloromethane in hexanes to yield the product,

1.25g (46%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

Step d: ((1S,2S,4R)-4-(4-((S)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-67)

[0302] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 using 5-chloro-3,3-dimethylindan-1-one. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.16 (bs, 1H); 7.22 (bs, 1H); 7.20 (d, J= 3.77 Hz, 1H); 7.16-7.14 (m, 2H); 6.62 (d, J= 3.51 Hz, 1H); 5.91 (t, J= 7.28 Hz, 1H); 5.50-5.40 (m, 1H); 4.49 (t, J= 3.01 Hz, 1H); 4.33 (dd, J= 7.78, 2.00 Hz); 4.16 (dd, J= 7.28 Hz, 2.51 Hz); 2.85-2.74 (m, 1H); 2.53-2.45 (m, 1H); 2.37-2.18 (m, 3H); 2.08-1.94 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.28 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 506 (FA standard).

Example 57: ((1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-68)

[0303] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-g and then Example 2i-j using (S)-1-aminoindane and 4-chloro-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine in step 1c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 5.82 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 9.72, 7.37 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.72, 7.37 Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.50 min, ES⁺ 462 (FA standard).

Example 58: [(1S,2S,4R)-4-(5-fluoro-4-[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-69)

[0304] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-g and then Example 2i-j using (1R,2S)-2-methoxyindan-1-amine and 4-chloro-5-fluoro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine in step 1c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES⁺ 492 (formic acid standard).

Example 59: (1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(4-[[[(1*R*,2*S*)-2-isopropoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-70)

[0305] The title compound was prepared following the procedure described in Example 41a-d, using ethyl iodide in step b. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.19 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 6.65 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.12 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.0 Hz), 0.97-0.90 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1.59 min, ES⁺ 488 (AA standard).

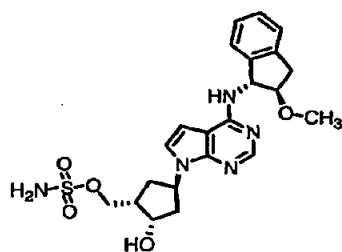
Example 60: (1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(4-[[[(1*R*,2*S*)-2-isopropoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-54)

[0306] The title compound was prepared following the procedure described in Example 41a-d, using isopropyl iodide in step b. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.37-2.00 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). LC/MS: *R*_t = 1.68 min, ES⁺ 502 (AA standard).

Example 61: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(4-[[[(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-71)

[0307] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (1*R*,2*S*)-2-hydroxyindan-1-amine in step f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.5, 9.5 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H). LC/MS: *R*_t = 0.90 min, ES⁺ 460 (formic acid standard).

Example 62: [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-([(1R,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-72)



Step a: 2-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

[0308] A suspension of (1R,2R)-1-aminoindan-2-ol (1.40 g, 0.00938 mol), phthalic anhydride (1.39 g, 0.00938 mol), and N,N-diisopropylethylamine (1.63 mL, 0.00935 mol) in toluene (141 mL) in a 250 mL round bottom flask equipped with a Dean-Stark trap and condenser was stirred at reflux under an atmosphere of nitrogen 18 h. The reaction mixture was cooled to rt. TLC showed complete conversion of starting material to a higher R_f spot. ^1H NMR of an aliquot sample partitioned between EtOAc and water confirmed that reaction was complete. The reaction mixture was concentrated to a pale white and pale brown solid, redissolved in EtOAc (25 mL), washed with 1N HCl (2 x 10 mL), aqueous saturated NaHCO_3 (1 x 10 mL), and brine (1 x 10 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and dried on high vacuum to give the product as an off-white solid (2.53 g, 97%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 7.5, 16.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 6.8, 15.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H) ppm.

Step b: 2-[(1R,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

[0309] To a solution of 2-[(1R,2R)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (0.860 g, 0.00308 mol) in THF (30 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added a 1.0 M solution of lithium hexamethyldisilazide in THF (3.39 mL, 0.00339 mol). The reaction mixture was stirred for 20 minutes, followed by the addition of methyl iodide (0.575 mL, 0.00924 mol). The cold bath was removed, and the reaction mixture was allowed to stir and warm to rt over 18 h. The reaction was monitored by ^1H NMR. The reaction mixture was then re-cooled to 0 °C. To the reaction mixture was added 1.0 M

solution of lithium hexamethyldisilazide in THF (3.39 mL, 0.00339 mol). The reaction mixture was stirred for 15 minutes, followed by addition of methyl iodide (0.575 mL, 0.00924 mol). The cold bath was removed, and the reaction mixture was allowed to stir at rt for 22 h. ¹H NMR indicated 80:20 product/starting material. The reaction was quenched with aqueous 1N HCl solution and then concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with saturated NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The oil was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of hexanes to 10% EtOAc in hexanes) to obtain product (4.18 g, 46%). LC/MS: R_t = 1.90 min, ES⁺ 294 (AA standard).

Step c: (1R,2R)-2-methoxyindan-1-amine

[0310] To a mixture of 2-[(1R,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1H-isindole-1,3(2H)-dione (4.13 g, 0.00141 mol) in ethanol (3.38 mL) under an atmosphere of argon was added hydrazine (0.0442 mL, 0.0580 mol). The reaction mixture was allowed to stir at rt overnight. White solid byproduct crashed out of solution. TLC showed no starting material. The reaction mixture was concentrated, and the residue was suspended in DCM and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*. ¹H NMR showed that the reaction had not gone to completion. The yellow oil was therefore stirred at reflux for 3h. LCMS confirmed reaction was complete. The reaction mixture was cooled to rt, concentrated *in vacuo*, triturated with DCM, filtered, and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give product as a yellow oil (0.154 g, 64%). LC/MS: R_t = 0.68 min, ES⁺ 164 (AA standard).

Step d: [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound 1-70)

[0311] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-j using (1R,2R)-2-methoxyindan-1-amine in step f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 7.3, 15.8 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 6.8, 15.7 Hz, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 474 (AA standard).

Example 63: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)ethanesulfonamide (Compound I-59)

Step a: 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy-4-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxymethyl)cyclopentyl]-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0312] (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (0.787 g, 0.00216 mol), 1*H*-imidazole (0.588 g, 0.00864 mol) and *N,N*-dimethylaminopyridine (0.022 g, 0.00018 mol) were dissolved in *N,N*-dimethylformamide (24 mL) under an atmosphere of nitrogen. After 2 hours, additional *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.500 g, 0.00332 mol) was added, and the mixture was stirred for a further 1 hour. The mixture was quenched with brine and extracted with ethyl acetate. The organic phase was evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 0 to 100% ethyl acetate in dichloromethane, to yield 1.17g (92%) of the title compound. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.40 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.00 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J*=7.3 Hz, 15.3 Hz, 1H), 5.46 (ddd, *J*=4.3 Hz, 8.5 Hz, 18.1 Hz, 1H), 4.48 (t, *J*=3.1 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=7.2 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J*=6.8 Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (dtd, *J*=4.0 Hz, 7.6 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.45 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 2.22 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 1.96 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 0.90 (s, 18H), 0.08 (s, 12H).

Step b: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methanol

[0313] 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy-4-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxymethyl)cyclopentyl]-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (1.66 g, 0.00280 mol) was dissolved in a mixture of tetrahydrofuran (6.6 mL), water (6.6 mL, 0.36 mol), and acetic acid (19 mL, 0.34 mol). The solution was then heated to 40 °C overnight. The mixture was then cooled and evaporated, azeotroped with toluene (2 × 50 mL) and the residue was purified by silica gel chromatography eluting with 0 to 100% ethyl acetate in dichloromethane to yield the product as a white solid, 1.05g (74%). LC/MS: *R*_f = 1.68 min, ES⁺ 479 (AA standard).

Step c: (1*R*,2*S*,4*R*)-2-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentanecarbaldehyde

[0314] ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methanol (257.0 mg, 0.0005369 mol) was dissolved in methylene chloride (10.0 mL) under argon. *N*-Methylmorpholine *N*-oxide

(126 mg, 0.00107 mol), and 4Å molecular sieves (250 mg, freshly flame dried) were then added and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature.

Tetrapropylammonium perruthenate VII (18.9 mg, 0.0000537 mol) was then added, and the resulting dark green solution was stirred for 1h at room temperature. The reaction mixture was filtered through a silica gel plug, eluting with DCM (20 mL), followed by 50% ethyl acetate in DCM (150mL). The eluate was evaporated to provide the product as a clear light green oil. The residue was carried on to the next reaction without further purification.

Step d: Ethyl (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)ethylenesulfonate

[0315] To a stirred solution of (diethoxy-phosphoryl)-methanesulfonic acid ethyl ester (285 mg, 0.00110 mol) in tetrahydrofuran (5.0 mL) was added, dropwise, 2.5 M of n-butyllithium in hexane (440 µL, 0.00110 mol) at -78 °C under atmosphere of nitrogen. The mixture was then stirred for 30 minutes. To this solution was added, dropwise, a solution of (1R,2S,4R)-2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentanecarbaldehyde (212.0 mg, 0.0004447 mol) in tetrahydrofuran (5.0 mL) at -78 °C. The resulting pink solution was stirred for 1.5 h at -78 °C. The reaction mixture was warmed and quenched by addition of saturated NH₄Cl (30 mL). The resultant mixture was extracted with DCM (3 × 30mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography with 30 to 50% ethyl acetate in hexane to yield the product as a colorless oil, 132 mg (51%). LC/MS: R_t = 2.55 min, ES⁺ 583 (AA standard).

Step e: Ethyl 2-((1S,2S,4R)-2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)ethanesulfonate

[0316] Ethyl-2-((1S,2S,4R)-2-[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)ethylenesulfonate (132.0 mg, 0.0002265 mol) was dissolved in ethanol (8.0 mL) and sodium borohydride (42.8 mg, 0.00113 mol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with NH₄Cl solution, and the mixture was concentrated to remove the ethanol. The aqueous residue was then extracted with dichloromethane, and the organic phase was concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography 15% ethyl acetate in dichloromethane to yield the product, 92 mg (69%). LC/MS: R_t = 2.51 min, ES⁺ 585 (AA standard).

Step f: *N,N,N*-tributylbutan-1-aminium 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethanesulfonate

[0317] Ethyl 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethanesulfonate (92 mg, 0.0001573 mol) and tetra-*n*-butylammonium iodide (62.0 mg, 0.000168 mol) were dissolved in acetone (2.5 mL, 0.034 mol) and the mixture was heated using microwave irradiation at 140 °C for 70 seconds. The cooled reaction mixture was concentrated to dryness to yield the crude product, 140 mg. LC/MS: R_f = 1.75min, ES⁺ 557 (AA standard).

Step g: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethanesulfonamide

[0318] *N,N,N*-tributylbutan-1-aminium 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethanesulfonate (66.0 mg, 0.0000744 mol) was dissolved in methylene chloride (2.0 mL, 0.031 mol) and *N,N*-dimethylformamide (5.50 μ L, 0.0000710 mol) was added. The mixture was cooled to 0 °C and thionyl chloride (50.0 μ L, 0.000685 mol) was added dropwise. The reaction was allowed to stir at 0 °C for 2.5 h. The reaction mixture was diluted with toluene and concentrated to dryness. The residue was again azeotroped with toluene. The residue was eluted down a silica cartridge (~3 g) with 0 to 10% THF/DCM to yield the acid chloride intermediate, 42 mg. The acid chloride was taken up in a 0.500 M solution of ammonia in 1,4-dioxane (5.00 mL) and the resultant solution was stirred overnight at room temperature under an atmosphere of nitrogen. The mixture was then evaporated and the residue was partitioned between DCM and water. The organic phase was evaporated to yield the crude product, 35 mg (85%). LC/MS: R_f = 1.64min, ES⁺ 556 (AA standard).

Step h: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)ethanesulfonamide (Compound I-59)

[0319] 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethanesulfonamide (32 mg, 0.000057 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (1.0 mL, 0.012 mol) and a 1.00 M solution of tetra-*n*-butylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.100 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was quenched with a little water and then concentrated. Purification of the residue by silica gel chromatography,

eluting with 0 to 100% of (9:1 EtOAc:EtOH) in DCM, afforded the desired product, (9 mg, 40%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.43 (dddd, $J=4.2$ Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.35 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J=1.2$ Hz, 8.1 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 6H). LC/MS: $R_t = 1.07$ min, ES⁺ 442 (AA standard).

Example 64: (E)-2-((1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)ethylenesulfonamide (Compound I-73)

Step a: tert-Butyl [[(E)-2-((1S,2S,4R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)vinyl]sulfonyl]carbamate

[0320] *tert-Butyl* [[(diphenylphosphoryl)methyl]sulfonyl]carbamate (602 mg, 1.45 mmol) was dissolved in THF (50.0 mL) under an atmosphere of argon, a 1.60 M solution of *n*-butyllithium in hexane (1.81 mL, 2.89 mmol) was added at -50 °C, and the resultant mixture was stirred for 1 h. A solution of (1R,2S,4R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentanecarbaldehyde (300 mg, 0.60 mmol) in THF (8.0 mL) was added to the mixture, and the resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature. After quenching by addition of water (200 mL), the mixture was extracted with EtOAc (100 mL $\times$ 3). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 10 to 60% EtOAc in hexane to afford the title compound (84.0 mg, 21%). LC/MS: $R_t = 1.90$ min, ES⁺ 654 (FA standard).

Step b: (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)ethylenesulfonamide

[0321] *tert-Butyl* [[(E)-2-((1S,2S,4R)-2-[(tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4-(4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl)vinyl]sulfonyl]carbamate (120 mg, 0.17 mmol) was dissolved in DCM (10.0 mL) under an atmosphere of argon, and EtOH (0.05 mL, 8.72 mmol) was added at room temperature. To this mixture was added ZnBr₂ (0.10 mg, 0.44 mmol), and the resulting mixture was stirred for 4 h. After quenching by addition of water (20 mL), the mixture was stirred for 1h, and then was extracted with DCM (30 mL $\times$ 3). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and

concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM, to afford the title compound (91.8 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES^+ 554 (FA standard).

Step c: (E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)ethylenesulfonamide (Compound I-73)

[0322] (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)ethylenesulfonamide (30 mg, 0.05 mmol) was dissolved in THF (2.00 mL). To this solution was added at room temperature a 1M solution of tetra-*n*-butylammonium fluoride in THF (0.08 mL, 0.08 mmol), and the resulting mixture was stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched by the addition of brine (20 mL) and extracted with EtOAc (30 mL $\times$ 3). The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with a gradient of 5 to 15% MeOH in DCM, to afford the title compound (21.3 mg, 81%). 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.11 (m, 5H), 6.88 (dd, J = 7.8, 15.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.0, 15.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.7, 7.8 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 4.6, 8.6, 18.1 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.05 (ddd, J = 3.4, 8.8, 15.8 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.44 (dt, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 1.8, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 4.6, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5.00 min, ES^+ 440 (FA long purity).

Example 65: N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl]sulfamide (Compound I-56)

Step a: *tert*-butyl (aminosulfonyl)[((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl]carbamate

[0323] ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methanol (700.0 mg, 0.001462 mol), *N*-Boc-sulfonamide (398 mg, 0.00203 mol) and triphenylphosphine (575 mg, 0.00219 mol) were dissolved in ethyl acetate (28 mL, 0.28 mol) at 50 °C under an atmosphere of nitrogen. Diethyl azodicarboxylate (350.0 μ L, 0.002223 mol) was added over 2-3min and the mixture was stirred at 50 °C for 30 minutes. The cooled mixture was evaporated and the residue purified by silica gel chromatography, eluting with 10 to 100% ethyl acetate in hexanes, to

yield the product as a white solid, 636 mg (66%). LC/MS: R_t = 2.55min, ES^+ 657 (AA standard).

Step b: *tert*-butyl (aminosulfonyl)[((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl-2-hydroxycyclopentyl)methyl]carbamate

[0324] *tert*-Butyl (aminosulfonyl)[((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)-methyl]carbamate (457 mg, 0.000696 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (10.0 mL), 1.00 M aqueous hydrochloric acid (10.0 mL), and ethanol (10.0 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. Sodium bicarbonate (842 mg, 0.0100 mol) was added to the mixture, followed by water (10 mL). The mixture was then concentrated to ~20 mL volume, and this aqueous residue was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The separated organics were concentrated in vacuo and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 100% ethyl acetate to yield the product, 362 mg (96%). LC/MS: R_t = 1.77min, ES^+ 543 (AA standard).

Step c: *N*-[[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl]sulfamide (Compound I-56)

[0325] *tert*-Butyl (aminosulfonyl)[((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl]carbamate (345 mg, 0.000636 mol) was dissolved in 2:1 methylene chloride:trifluoroacetic acid (20 mL:10 mL) and left to stand for 15 minutes at room temperature. The mixture was diluted with toluene (30 mL) and evaporated to dryness. The residue was then re-subjected to the same conditions and azeotroped with toluene after completion. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 5 to 10% Methanol in dichloromethane, to yield the product, 135 mg (48%). 1H -NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, J =3.6 Hz, 1H), 5.85 (t, J =7.8 Hz, 1H) 5.43 (ddd, J =4.6 Hz, 8.5 Hz, 17.8 Hz, 1H), 4.46 (t, J =3.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J =7.1 Hz, 12.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J =3.3 Hz, 8.7 Hz, 15.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.33 (ddd, J =1.5 Hz, 8.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.45min, ES^+ 443 (AA standard).

Example 66: *N*-[[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[(1*R*, 2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl]sulfamide (Compound I-74)

[0326] The title compound was prepared following the procedures described in Example 64a-b and Example 66a-c starting from (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[(1*R*, 2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (Example 41). ¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.66 (d, *J*=3.6 Hz, 1H) 5.92 (d, *J*=5.3 Hz, 1H) 5.43 (m, 1H), 4.47 (t, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.30 (dt, *J*=2.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J*=4.7 Hz, 9.0 Hz, 13.6 Hz, 1H). LC/MS: *R*_f = 6.88 min, ES⁺ 473 (AA purity).

Example 67: *N*-[[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl]-*N*-methylsulfamide (Compound I-75)

Step a: *N*-[[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl]-*N*-methylsulfamide

[0327] *tert*-Butyl (aminosulfonyl)[[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)-methyl]carbamate (108 mg, 0.000164 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (2.0 mL) under an atmosphere of nitrogen. Lithium tetrahydroaluminate (12.5 mg, 0.000329 mol) was added and the mixture heated at 50 °C for 80 minutes. The reaction was then cooled, quenched with water and acidified to ~pH 6 with 1M HCl. This mixture was then extracted with ethyl acetate, the separated organic phase was evaporated, and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 10 to 100% ethyl acetate in hexanes, to yield the product, 25 mg (27%). LC/MS: *R*_f = 2.34 min, ES⁺ 571 (AA standard).

Step b: *N*-[[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl]-*N*-methylsulfamide (Compound I-75)

[0328] *N*-[[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy-4-{[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)methyl]-*N*-methylsulfamide (25.0 mg, 0.0000438 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (2.0 mL), ethanol (2.0 mL) and 1.00 M of hydrochloric acid in water (2.0 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. The solution was evaporated to dryness, and the residue was dissolved in methanol and treated with a 7.00 M solution of ammonia in methanol (0.1 mL). Solvents

were again evaporated, and the residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 2 to 10% methanol in dichloromethane to yield the product, 9.8 mg (49%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, 1H, J=3.6 Hz), 5.84 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.43 (ddd, J=4.5 Hz, 8.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.43 (t, J=3.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=8.1 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=7.2 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J=3.3 Hz, 8.8 Hz, 15.8 Hz, 1H); 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.34 (ddd, J=1.1 Hz, 7.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H). LC/MS: R_f = 1.51min, ES⁺ 457 (AA standard).

Example 68: ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl methanesulfonate (Compound I-76).

Step a: ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl methanesulfonate

[0329] ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methanol (0.345 g, 0.721 mmol) was dissolved in methylene chloride (5.00 mL, 78.0 mmol) under an atmosphere of argon. Triethylamine (0.251 mL, 1.80 mmol) was added, and the solution was cooled to 0 °C. Methanesulfonyl chloride (0.0669mL, 0.865mmol) was added in one portion. The solution was stirred at 0 °C under an atmosphere of argon for 30 minutes. The solution was diluted with EtOAc, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo to give the title compound (0.415g, 89%). LC/MS: R_f = 2.45 min, ES⁺ 557 (AA standard).

Step b: ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)acetonitrile.

[0330] ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)methyl methanesulfonate (0.415g, 0.641mmol) was dissolved in dimethyl sulfoxide (7.00 mL, 98.6 mmol) under an atmosphere of argon. Sodium cyanide (0.166 g, 3.28 mmol) was added, and the mixture was stirred at 60 °C for 24 h. The reaction mixture was heated for an additional 24 h at 70 °C. The reaction mixture was cooled to ambient temperature, diluted with EtOAc, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with a gradient of 0 to 40% EtOAc in

methylene chloride, to afford the title compound (0.306 g, 98%). LC/MS: R_t = 1.85 min, ES^+ 488. (FA standard).

Step c. $((1S,2S,4R)$ -2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)acetaldehyde.

[0331] $((1S,2S,4R)$ -2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)acetonitrile (0.150 g, 0.308 mmol) was dissolved in methylene chloride under an atmosphere of argon and cooled to -78 °C. Diisobutylaluminum hydride (1.0M in methylene chloride, 0.340 mL, 0.340 mmol) was added to the solution and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at -78 °C. After a second addition of diisobutylaluminum hydride (1.0M in methylene chloride, 0.340 mL, 0.340 mmol), the solution was stirred for an additional 30 minutes at -78 °C. A third addition of diisobutylaluminum hydride (1.0M in methylene chloride, 0.340 mL, 0.340 mmol) was made, and the solution was stirred for another 30 minutes at -78 °C. The reaction was quenched with a saturated solution of sodium potassium tartrate tetrahydrate. EtOAc was added and the mixture was stirred until the layers were clear. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to give the title compound (0.160 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.80 min, ES^+ 491 (FA standard).

Step d: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)ethanol.

[0332] $((1S,2S,4R)$ -2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}cyclopentyl)acetaldehyde (0.164 g, 0.314 mmol) was dissolved in methanol (5.00 mL, 123 mmol) under an atmosphere of argon and cooled to 0 °C. Sodium tetrahydroborate (0.0291g, 0.754 mmol) was added and the reaction was stirred for 10 minutes. Additional sodium tetrahydroborate (0.0143g, 0.377 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred for another 30 minutes. The reaction was quenched with water, extracted with EtOAc, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in methylene chloride, to afford the title compound (0.0694 g, 45%). LC/MS: R_t = 1.65 min, ES^+ 494 (FA standard).

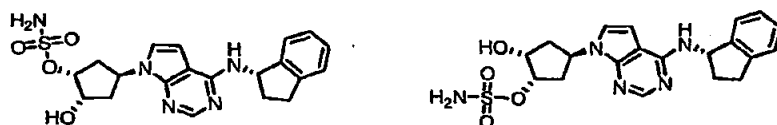
Step e: 2-((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethyl sulfamate.

[0333] ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethanol (0.0694 g, 0.141 mmol) was dissolved in acetonitrile (3.00 mL, 57.4 mmol) and methylene chloride (2.00 mL, 31.2 mmol) under an atmosphere of argon. Triethylamine (0.0589 mL, 0.422 mmol) was added, and the solution was cooled to 0 °C. Chlorosulfonamide (2.00M in acetonitrile, 0.141 mL) was added and the solution was immediately warmed to room temperature. After 30 minutes, additional chlorosulfonamide (2.00M in acetonitrile, 0.141mL) and triethylamine (0.0589mL, 0.422 mmol) were added and the reaction was stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with methanol and a 1:1 solution of saturated sodium bicarbonate and water. The mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 0 to 50% EtOAc in methylene chloride, to give the title compound (0.0805 g, 55%). LC/MS: R_t = 1.70 min, ES^+ 573 (FA standard).

Step f: 2-((1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl)ethyl sulfamate (Compound I-76).

[0334] 2-((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]cyclopentyl)ethyl sulfamate (0.0442 g, 0.0773 mmol) was dissolved in pyridine (0.344 mL, 4.25 mmol) and tetrahydrofuran (0.345 mL, 4.25 mmol). The solution was cooled to 0 °C. Pyridine hydrofluoride (0.500 mL, 5.55 mmol) was added dropwise. The solution was warmed to room temperature. After one hour, pyridine hydrofluoride (0.500 mL, 5.55 mmol) was added. After two hours, pyridine hydrofluoride (0.500 mL, 5.55 mmol) was added. The solution was stirred for 24 h. The reaction was quenched with dropwise addition of saturated sodium bicarbonate, and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with 0 to 5% MeOH in EtOAc, to give the title compound (0.005 g, 0.01 mmol). 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H) 6.67(d, J = 3.61 Hz 1H) 5.58 (t, J = 7.44, 7.44 Hz 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.38-1.98 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.25 min, ES^+ 458 (FA standard).

Example 70: Diastereoisomeric mixture of (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl sulfamate and (1*R*,2*S*,4*S*)-4-[4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl sulfamate (Compounds I-77 and I-78)



Step a: Cyclopent-3-en-1-yl methanesulfonate

[0335] 3-Cyclopentene-1-ol (0.500 g, 5.94 mmol) was stirred in DCM (95 mL). Pyridine (2.40 mL), *N,N*-dimethylaminopyridine (0.10 g, 1.00 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.690 mL, 8.92 mmol) were added, and the reaction mixture was stirred at 35 °C for 4 h. *N,N*-Dimethylaminopyridine (0.14 g, 1.2 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.69 mL, 8.92 mmol) were added, and the reaction was stirred overnight. TLC indicated complete conversion. The reaction mixture was cooled and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with DCM, to afford the title compound as a clear oil (0.660 g, 68%).

Step b: 7-Cyclopent-3-en-1-yl-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0336] *N*-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (1.32 g, 5.29 mmol) was azeotroped with toluene and placed under high vacuum for 30 min. *N,N*-Dimethylformamide (17.7 mL) was added, followed by cesium carbonate (1.99 g, 6.10 mmol). The mixture was stirred at 70 °C for 10 min. Cyclopent-3-en-1-yl methanesulfonate (0.660 g, 4.07 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (12.6 mL) was added dropwise. The reaction mixture was heated to 110 °C for 1 h. The reaction mixture was cooled, quenched with brine and diluted with H₂O. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3×), washed with H₂O and brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography, eluting with a gradient of 0 to 5% MeOH in DCM followed by 25 to 50% EtOAc in hexanes, to afford the title compound as a pale brown solid (0.684 g, 53%). LC/MS: *R*_f = 1.38 min, ES⁺ 317 (FA standard).

Step c: (1R,2S,4S)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentane-1,2-diol

[0337] 7-Cyclopent-3-en-1-yl-N-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (0.312 g, 0.986 mmol) was stirred in *tert*-butyl alcohol (4.9 mL) and H₂O (4.9 mL). AD-mix- α (Sigma-Aldrich, 1.4 g) was added, and the suspension was stirred at rt overnight. TLC indicated complete conversion. The reaction was quenched with sodium sulfite (1.48 g, 11.7 mmol), and the mixture was stirred for 5 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and H₂O, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2 $\times$). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and concentrated. The residue was purified via silica gel chromatography, eluting with EtOAc, to afford the title compound as a white solid (0.190 g, 55%).

Step d: Diastereoisomeric mixture of (1S,2R,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl sulfamate and (1R,2S,4S)-4-[4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]-2-hydroxycyclopentyl sulfamate (Compounds I-77 and I-78)

[0338] (1R,2S,4S)-4-[4-[(1S)-2,3-Dihydro-1H-inden-1-ylamino]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl]cyclopentane-1,2-diol (0.080 g, 0.23 mmol) was azeotroped with toluene and then was dissolved in anhydrous acetonitrile (2.3 mL). Pyridine (0.0369 mL, 0.458 mmol) was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and a 2N solution of chlorosulfonamide in acetonitrile (0.144 mL) was added dropwise. The reaction was stirred for 1 h, and then additional 2N chlorosulfonamide in acetonitrile (0.028 mL) was added. After 30 min, additional 2N chlorosulfonamide in acetonitrile (0.0342 mL) was added, and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction was quenched with methanol, and the mixture was concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative thin layer chromatography using DCM:AcCN:MeOH (50:45:5). The relevant band was cut, washed with acetone, filtered, and concentrated to give a mixture of diastereomers as a white solid. (11 mg, 11%).
¹H NMR (CDCl₃, 400 NMR, δ): 8.36-8.27 (m, 1H); 7.38-7.09 (m, 5H); 6.90-6.80 (m, 1H); 6.36-6.20 (m, 1H); 5.95-5.76 (m, 1H); 5.51-5.22 (m, 2H); 4.83-4.68 (m, 1H); 3.87-3.72 (m, 1H); 3.12-2.83 (m, 2H); 2.75-2.53 (m, 1H); 2.50-2.14 (m, 2H); 2.08-1.79 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 430 (FA standard).

[0339] The following additional compounds of formula (I) were also prepared:

[(1R,2R,4S)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-(methoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methylsulfamate (Compound I-79)

[0340] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 1.4, 7.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J = 4.9, 9.5, 14.2$ Hz, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 11.24$ min, ES^+ 488 (FA long purity).

[(1R,2R,4S)-2-hydroxy-4-(4-[(1S,2S)-2-(methoxymethyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methylsulfamate (Compound I-80)

[0341] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, $J = 1.4, 7.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, $J = 4.9, 9.5, 14.2$ Hz, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 11.24$ min, ES^+ 488 (FA long purity).

[(1R,2R,4S)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methylsulfamate (Compound I-81)

[0342] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 7.93$ min, ES^+ 458 (AA long purity).

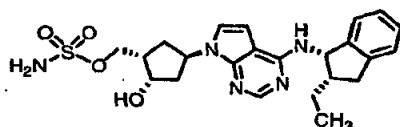
[(1R,2R,4S)-2-hydroxy-4-(4-[(1S,2S)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methylsulfamate (Compound I-82)

[0343] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 9.7, 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 7.93$ min, ES^+ 458 (AA long purity).

[(1R,2R,4S)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2R)-2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methylsulfamate (Compound I-83)

[0344] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.66 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 3.98, 3.03 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.74, 7.58 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.73, 7.33 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 13.95, 9.17, 4.93 Hz, 1H), 1.59 (ddd, *J* = 13.33, 7.40, 5.81 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *R*_f = 8.36 min, ES⁺ 472 (AA long purity).

[(1R,2R,4S)-2-hydroxy-4-(4-[(1S,2S)-2-ethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methylsulfamate (Compound I-84)



[0345] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 5H), 6.66 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.28 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (dd, *J* = 3.98, 3.03 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.74, 7.58 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.73, 7.33 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.91-2.76 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 13.95, 9.17, 4.93 Hz, 1H), 1.59 (ddd, *J* = 13.33, 7.40, 5.81 Hz, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *R*_f = 8.36 min, ES⁺ 472 (AA long purity).

[(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-85)

[0346] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 3.3, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_f = 1.51 min, ES⁺ 488 (AA standard).

[(1S,2S,4R)-4-(4-[(S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methoxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-86)

[0347] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.13 (s, 1H), 7.23-7.08 (m, 5H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 7.69, 15.4 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J*

= 7.3, 9.6 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 8.10 min, ES^+ 458 (AA standard).

Example 69: Enzyme Preparation

[0348] All protein accession numbers provided herein refer to the Entrez Protein database maintained by the National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

Generation of E1 enzymes

[0349] Following manufacturer instructions, baculoviruses were generated with the Bac-to-Bac Expression System (Invitrogen) for the following proteins: untagged NAE α (APPBP1; NP_003896.1), N-terminally His-tagged NAE β (UBE1C; NP_003959.3), untagged SAE α (SAE1; NP_005491.1), N-terminally His-tagged SAE β (UBA2; NP_005490.1), N-terminally His-tagged murine UAE (UBE1X; NP_033483). NAE α /His-NAE β and SAE α /His-SAE β complexes were generated by co-infection of Sf9 cells, which were harvested after 48 hours. His-mUAE was generated by single infection of Sf9 cells and harvested after 72 hours. Expressed proteins were purified by affinity chromatography (Ni-NTA agarose, Qiagen) using standard buffers.

Generation of E2 enzymes

[0350] Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) were subcloned into pGEX (Pharmacia) and expressed as N-terminally GST tagged fusion proteins in E. coli. Expressed proteins were purified by conventional affinity chromatography using standard buffers.

Generation of Ubl proteins

[0351] Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) and Ubiquitin (with optimized codons) were subcloned into pFLAG-2 (Sigma) and expressed as N-terminally Flag tagged fusion proteins in E.coli. Expressed proteins were purified by conventional chromatography using standard buffers.

Example 70: E1 Enzyme Assays.**Nedd8-Activating Enzyme (NAE) HTRF Assay.**

[0352] The NAE enzymatic reaction totaled 50 μ L and contained 50 mM HEPES (pH 7.5), 0.05% BSA, 5 mM $MgCl_2$, 20 μ M ATP, 250 μ M GSH, 0.01 μ M Ubc12-GST, 0.075 μ M Nedd8-Flag and 0.28 nM recombinant human NAE enzyme. The enzymatic reaction mixture, with and without compound inhibitor, was incubated at 24 °C for 90 minutes in a 384-well plate before termination with 25 μ L of Stop/Detection buffer (0.1M HEPES pH 7.5, 0.05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0.53 nM Europium-Cryptate labeled monoclonal anti-FLAG M2 antibody (CisBio International) and 8.125 μ g/mL PHYCOLINK goat anti-GST allophycocyanin (XL-APC) antibody (Prozyme)). After incubation for 3 hours at 24 °C, quantification of the FRET was performed on the Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices).

[0353] Compounds I-1 to I-54, I-56, I-59, I-61 to I-76, and I-79 to I-85 exhibited IC_{50} values less than or equal to 10 μ M in this assay. Compounds I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-8, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51, I-52, I-54, I-56, I-59, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-76, I-78, I-79, I-80, I-81, I-82, I-83, I-84, and I-85 exhibited IC_{50} values less than or equal to 100 nM in this assay.

Sumo-Activating Enzyme (SAE) HTRF Assay.

[0354] The SAE enzymatic reaction was conducted as outlined above for NAE except that Ubc12-GST and Nedd8-Flag were replaced by 0.01 μ M Ubc9-GST and 0.125 μ M Sumo-Flag respectively and the concentration of ATP was 0.5 μ M. Recombinant human SAE (0.11 nM) was the source of enzyme.

Ubiquitin-Activating Enzyme (UAE) HTRF Assay.

[0355] The UAE enzymatic reaction was conducted as outlined above for NAE except that Ubc12-GST and Nedd8-Flag were replaced by 0.005 μ M Ubc2-GST and 0.125 μ M Ubiquitin-Flag respectively and the concentration of ATP was 0.1 μ M. Recombinant mouse UAE (0.3 nM) was the source of enzyme.

Example 71: Cellular Assays

[0356] Selected compounds of formula (I) were tested in cellular assays:

Anti-Proliferation Assay (WST)

[0357] Calu-6 (2400/well) or other tumor cells in 80 μ L of appropriate cell culture medium (MEM for Calu6, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen) was seeded in wells of a 96-well cell culture plate and incubated for 24 hours in a tissue culture incubator. Compound inhibitors were added in 20 μ L culture media to the wells and the plates was incubated for 72 hours at 37 °C. 10% final concentration of WST-1 reagent (Roche) was added to each well and incubated for 3.5 hours (for Calu6) at 37 °C. The optical density for each well was read at 450nm using a spectrophotometer (Molecular Devices). Percent inhibition was calculated using the values from a DMSO control set to 100% viability.

Anti-Proliferation Assay (ATPLite)

[0358] Calu-6 (1500 cells/well) or other tumor cells were seeded in 72 μ L of appropriate cell culture medium (MEM for Calu6, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen) in wells of a 384-well Poly-D-Lysine coated cell culture plate. Compound inhibitors were added in 8 μ L 10%DMSO/PBS to the wells and the plates were incubated for 72 hours at 37 °C. Cell culture medium was aspirated, leaving 25 μ L in each well. 25 μ L of ATPlite 1step TM reagent (Perkin Elmer) was added to each well. The luminescence for each well was read using the LeadSeeker Microplate Reader (Molecular Devices). Percent inhibition was calculated using the values from a DMSO control set to 100% viability.

Example 72: In vivo Assays

[0359] Selected compounds of formula (I) were tested in in vivo assays.

In vivo Tumor Efficacy Model

[0360] Calu6 (5×10^6 cells), HCT116 (2×10^6 cells) or other tumor cells in 100 μ L phosphate buffered saline were aseptically injected into the subcutaneous space in the right dorsal flank of female Ncr nude mice (age 5-8 weeks, Charles River) using a 26-gauge needle. Beginning on day 7 after inoculation, tumors were measured twice weekly using a vernier caliper. Tumor volumes were calculated using standard procedures ($0.5 \times (\text{length} \times$

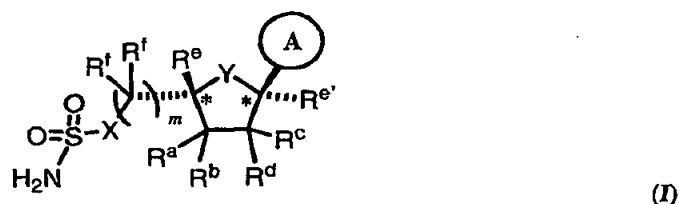
width²). When the tumors reached a volume of approximately 200 mm³ mice were randomized into groups and injected intravenously in the tail vein with compound inhibitor (100 µL) at various doses and schedules. Alternatively, compound inhibitor may be delivered to mice by intraperitoneal or subcutaneous injection or oral administration. All control groups received vehicle alone. Tumor size and body weight was measured twice a week and the study terminated when the control tumors reached approximately 2000mm³.

[0361] The patent and scientific literature referred to herein establishes knowledge that is available to those with skill in the art. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. The issued patents, applications, and references that are cited herein are hereby incorporated by reference to the same extent as if each was specifically and individually indicated to be incorporated by reference. In the case of inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will control.

[0362] While a number of embodiments of this invention have been described, it is apparent that the provided basic examples may be altered to convey other embodiments, which utilize the compounds and methods of this invention. It will thus be appreciated that the scope of this invention has been represented herein by way of example and is not intended to be limited by the specific embodiments, rather is defined by the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

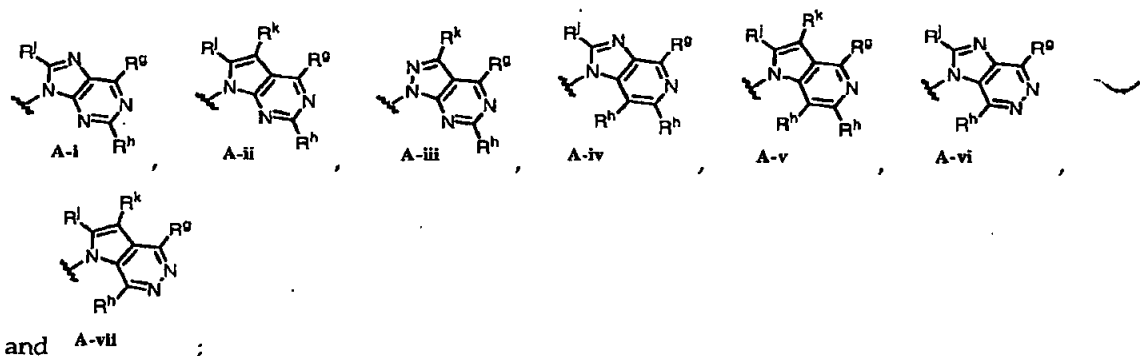
1. A compound of formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate relative stereochemistry;

Ring A is selected from the group consisting of:



wherein one ring nitrogen atom in Ring A optionally is oxidized;

X is $-C(R^n)_2$, $-N(R^n)-$, or $-O-$;

Y is $-O-$, $-S-$, or $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^a and R^b together form $=O$; or R^a and R^c together form a bond;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic; or R^b and R^a together form $=O$; or R^b , taken together with R^d and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^b , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^a and R^c together form a bond; or R^c and R^d together form $=O$;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic; or R^d and R^c together form $=O$; or R^d , taken together with R^b and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^d , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^e is hydrogen, or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^b and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with R^d and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic, provided that if X is -O- or -NH-, then R^f is not fluoro; or two R^f taken together form =O; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f , taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or one R^f , taken together with an adjacent R^n and the intervening carbon atoms, forms a cyclopropyl ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or one R^f and one R^n together form a double bond;

each R^n is independently hydrogen or fluoro; or one R^n , taken together with an adjacent R^f and the intervening carbon atoms forms a cyclopropyl ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or one R^n and one R^f together form a double bond;

R^z is hydrogen, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^s is hydrogen, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^i is hydrogen, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

R^k is hydrogen, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^m is hydrogen, fluoro, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or R^m and R^n together form $=O$ or $=C(R^5)_2$; or R^m and R^e , taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^m and R^e , taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^n is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or R^m and R^n together form $=O$ or $=C(R^5)_2$;

each R^4 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and

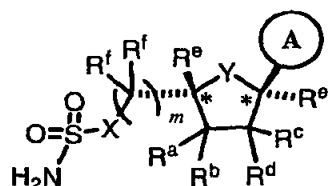
each R^5 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

each R^6 independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;
and

m is 0, 1, 2, or 3, provided that Y is $-C(R^m)(R^n)-$ when m is 0.

2. A compound of formula (I-A):

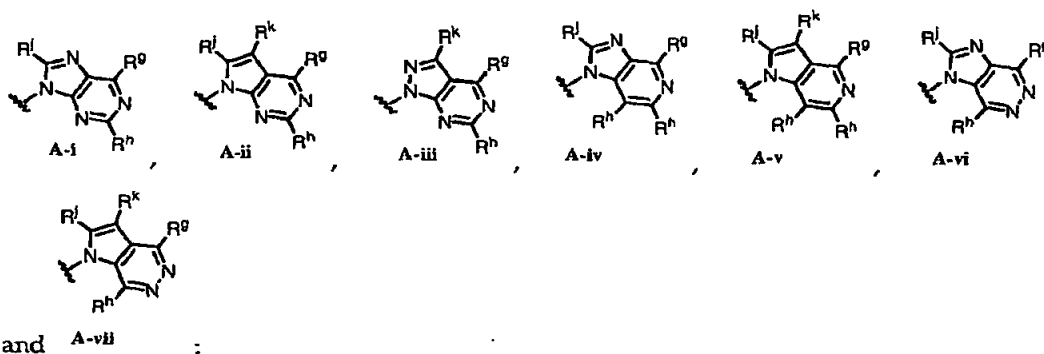


(I-A)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate relative stereochemistry;

Ring A is selected from the group consisting of:



and A-vii ;

wherein one ring nitrogen atom in Ring A optionally is oxidized;

X is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, or $-O-$;

Y is $-O-$, $-S-$, or $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or

a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, or -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); or R^a and R^c together form a bond;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic;

R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, or -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); or R^a and R^c together form a bond;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic;

R^e is hydrogen, or C₁₋₄ aliphatic; or R^e, taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^{e'} is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic;

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, or C₁₋₄ fluoroaliphatic, provided that if X is -O- or -NH-, then R^f is not fluoro; or two R^f taken together form =O; or two R^f, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^g is hydrogen, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁵, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^j is hydrogen, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

R^k is hydrogen, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^m is hydrogen, fluoro, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; and

R^n is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or

R^m and R^n together form $=O$ or $=C(R^5)_2$;

each R^4 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and

each R^5 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

each R^6 independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group; and

m is 1, 2, or 3.

3. The compound of claim 1, wherein:

R^6 is hydrogen, C_{1-4} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, $-R^{18}$, $-R^{28}$, $-T^1-R^{18}$, $-T^1-R^{28}$, $-V^1-T^1-R^{18}$, and $-V^1-T^1-R^{28}$;

T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b} ,

wherein the alkylene chain optionally is interrupted by $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, or $-C(R^6)=N-O-$, and wherein T^1 or a portion thereof optionally forms part of a 3-7 membered ring;

V^1 is $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, or $-C(R^6)=N-O-$;

each R^{18} independently is an optionally substituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring;

each R^{28} independently is $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O)R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^5$, $-NR^4CO_2R^5$, $-N(R^4)SO_2R^5$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, or $-C(R^6)=N-OR^5$;

each R^{3a} independently is selected from the group consisting of $-F$, $-OH$,

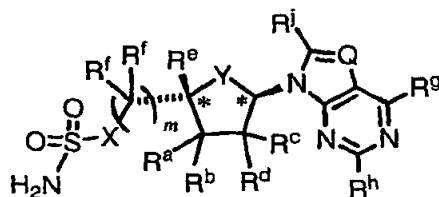
$-O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $-C(O)NH_2$, and $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$;

each R^{3b} independently is a C_{1-3} aliphatic optionally substituted with R^{3a} or R^7 , or two substituents R^{3b} on the same carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring; and each R^7 independently is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring.

4. The compound of claim 2, characterized by one or more of the following features:

- (a) X is -O-;
- (b) Y is -O- or -CH₂-;
- (c) R^a is -OH;
- (d) R^b and R^d are each independently hydrogen, fluoro, or C_{1-4} aliphatic;
- (e) R^c is hydrogen, fluoro, or -OR⁵;
- (f) R^e and R^e are each hydrogen;
- (g) each R^f is hydrogen;
- (h) each R^h is hydrogen;
- (i) R^j is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;
- (j) R^k is hydrogen, halo, or C_{1-4} aliphatic;
- (k) m is 1; and
- (l) stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute stereochemistry.

5. The compound of claim 4, characterized by formula (III):



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q is =N- or =C(R^k)-.

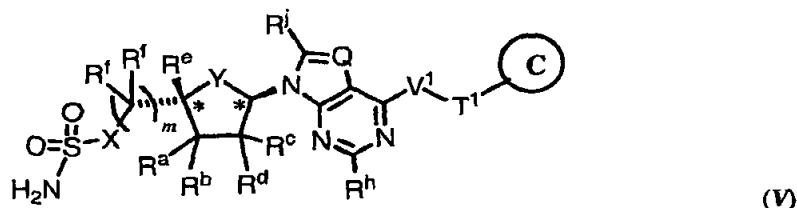
6. The compound of claim 5, wherein:

R^5 is $-V^1-T^1-R^{1g}$, $-V^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{1g}$, or $-T^1-V^1-R^{1g}$;

V^1 is $-C(R^5)=C(R^5)$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, or $-N(R^4)-$;

T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, and $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; and R^{1g} is an optionally substituted mono- or bicyclic aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic group.

7. The compound of claim 6, characterized by formula (V):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

V^1 is $-N(R^8)-$, $-O-$, or $-S-$;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

T^1 is a C_{1-4} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, and $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; and

Ring C is a 3- to 8-membered heterocyclyl or cycloaliphatic ring, or a 5- or 6-membered aryl or heteroaryl ring, any of which rings is substituted with 0-2 R^9 and 0-2 R^{80} ;

each R^9 independently is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$,

$-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$, or an optionally substituted
 aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or
 two R^6 on the same saturated ring carbon atom, taken together with the carbon
 atom, form an optionally substituted 3- to 8-membered spirocyclic cycloaliphatic
 or heterocyclyl ring; or two adjacent R^6 , taken together with the intervening ring
 atoms, form an optionally substituted fused 4- to 8-membered aromatic or non-
 aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of
 O, N, and S;

each R^{50} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic,
 C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or
 C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, or
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which
 may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which
 may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl,
 heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

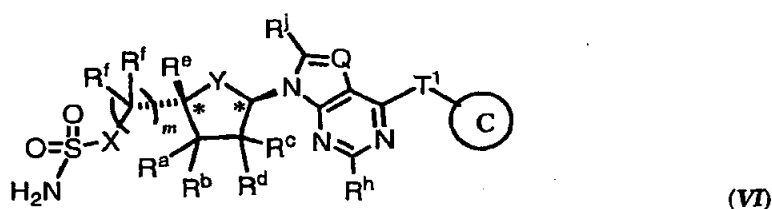
R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an
 optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the
 nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and
 each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally
 substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl.

8. The compound of claim 7, wherein:

T^1 is a C_{1-2} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently
 selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted
 with one or two substituents independently selected from the group consisting of
 $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, and $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; and

Ring C is a C₃₋₆ cycloaliphatic, phenyl, oxazolyl, or isoxazolyl ring, any of which is substituted with 0-2 R⁸⁰ and optionally is fused to an optionally substituted benzene, dioxolane, or dioxane ring.

9. The compound of claim 5, characterized by formula (VI):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

T¹ is a C₁₋₄ alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, and -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); and

Ring C is a 3- to 8-membered heterocyclyl or cycloaliphatic ring, or a 5- or 6-membered aryl or heteroaryl ring, any of which rings is substituted with 0-2 R⁹ and 0-2 R⁸⁰;

each R⁹ independently is halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, or an optionally substituted aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or two R⁹ on the same saturated ring carbon atom, taken together with the carbon atom, form an optionally substituted 3- to 8-membered spirocyclic cycloaliphatic or heterocyclyl ring; or two adjacent R⁹, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 4- to 8-membered aromatic or non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S;

each R^{80} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

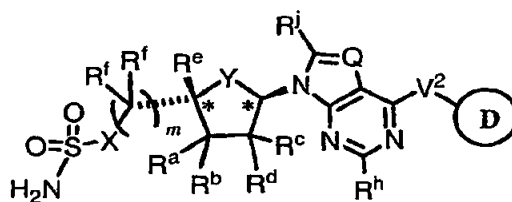
R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl.

10. The compound of claim 9, wherein:

T^1 is a C_{1-2} alkylene chain optionally substituted with one or two groups independently selected from fluoro or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, and $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; and

Ring C is phenyl, which is substituted with 0-2 R^{80} and optionally is fused to an optionally substituted benzene, dioxolane, or dioxane ring.

11. The compound of claim 5, characterized by formula (VII):



(VII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

V^2 is $-N(R^8)-$, $-O-$, or $-S-$;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; and

Ring D is an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic ring system.

12. The compound of claim 11, wherein Ring D is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, phenyl, naphthyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothieryl, benzofuranyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, decahydroquinolyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, quinuclidinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, bicycloheptanyl and bicyclooctanyl.

13. The compound of claim 12, wherein:

each substitutable saturated ring carbon atom in Ring D is unsubstituted or substituted

with $=O$, $=S$, $=C(R^5)_2$, $=N-N(R^4)_2$, $=N-OR^5$, $=N-NHC(O)R^5$, $=N-NHCO_2R^6$,
 $=N-NHSO_2R^6$, $=N-R^5$ or $-R^P$;

each substitutable unsaturated ring carbon atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $-R^P$;

each substitutable ring nitrogen atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $-R^{9P}$;

each R^P independently is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$,
 $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$,
 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$,
 $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$,
 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$,
 $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted

aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or two R^p on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring; and

each R^{9p} independently is $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, or a C_{1-4} aliphatic optionally substituted with R^3 or R^7 .

14. The compound of claim 12, wherein:

each R^p independently is selected from the group consisting of halo, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$, and $-T^2-R^{2p}$; or two R^p on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring;

T^2 is a C_{1-6} alkylene chain optionally substituted with R^{3a} or R^{3b} ;

each R^{1p} independently is an optionally substituted aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; and

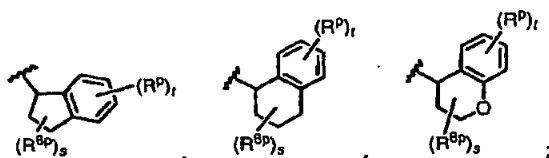
each R^{2p} independently is $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, or $-C(R^6)=N-OR^5$.

15. The compound of claim 14, wherein Ring D is an optionally substituted indanyl, tetrahydronaphthyl, or chromanyl.

16. The compound of claim 15, wherein:

V^1 is $-N(R^8)-$;

Ring D is selected from the group consisting of:



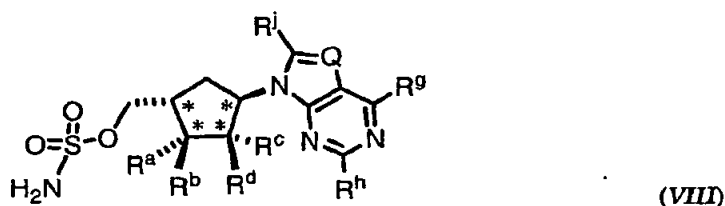
each R^P independently is selected from the group consisting of halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

each R^{Sp} independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, provided that R^{Sp} is other than $-OR^{5x}$ or $-N(R^{4x})(R^{4y})$ when located at a position adjacent to a ring oxygen atom, and further provided that when two R^{Sp} are attached to the same carbon atom, one must be selected from the group consisting of fluoro, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, and C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or two R^{Sp} on the same carbon atom together form $=O$ or $=C(R^{5x})_2$; or two R^{Sp} on the same carbon atom are taken together with the carbon atom to which they are attached to form a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

s is 0, 1, 2, 3, or 4;

t is 0, 1, or 2.

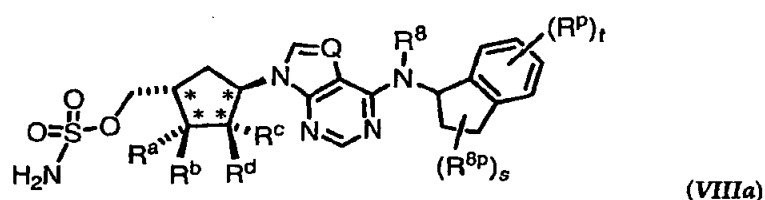
17. The compound of claim 5, characterized by formula (VIII):



(VIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute stereochemistry.

18. The compound of claim 17, characterized by formula (VIIIa):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^a is $-OH$;

R^b and R^d are each independently hydrogen, fluoro, or C_{1-4} aliphatic;

R^c is hydrogen, fluoro, or $-OR^{5x}$;

R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

each R^p independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

each R^{8p} independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, provided that R^{8p} is other than $-OR^{5x}$ or $-N(R^{4x})(R^{4y})$ when located at a position adjacent to a ring oxygen atom, and further provided that when two R^{8p} are attached to the same carbon atom, one must be selected from the group consisting of fluoro, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, and C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or two R^{8p} on the same carbon atom together form $=O$ or $=C(R^{5x})_2$;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

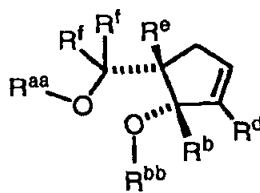
R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

s is 0, 1, or 2; and

t is 0, 1, or 2.

19. A compound of formula (IX):



(IX)

wherein:

depicted stereochemical configurations indicate absolute stereochemistry;

R^b is selected from the group consisting of fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

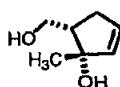
R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

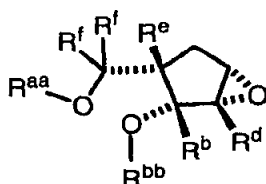
each R^f independently is hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^{aa} and R^{bb} are each independently hydrogen or a hydroxyl protecting group, or R^{aa} and R^{bb} together form a cyclic diol protecting group.

20. The compound of claim 19, represented by the formula:



21. A compound of formula (X):



(X)

wherein:

depicted stereochemical configurations indicate absolute stereochemistry;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

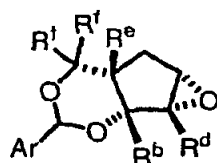
each R^f independently is hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^{aa} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; and

R^{bb} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; or

R^{aa} and R^{bb} together form a cyclic diol protecting group.

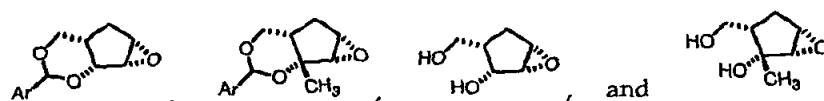
22. The compound of claim 21, characterized by formula (Xa):



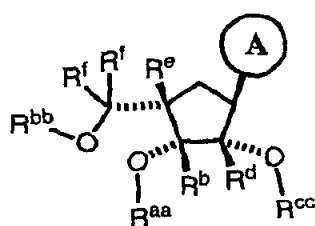
(Xa)

wherein Ar is an optionally substituted aryl group.

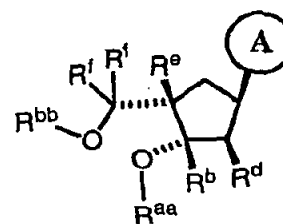
23. The compound of claim 22, selected from the group consisting of:



24. A compound of formula (XI) or formula (XII):



(XI)

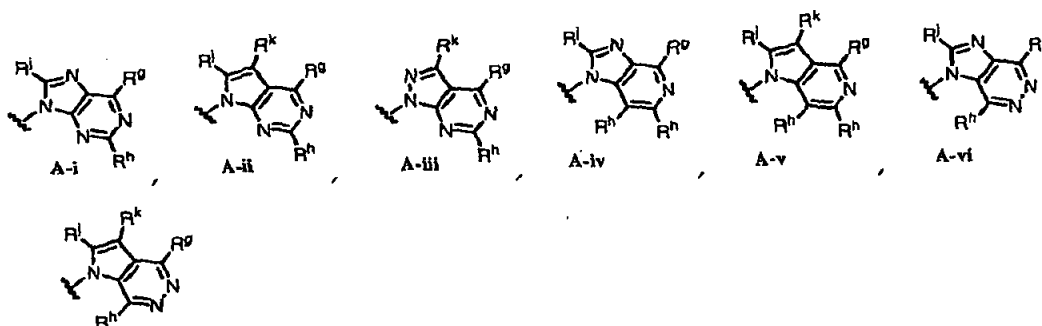


(XII)

wherein:

depicted stereochemical configurations indicate absolute stereochemistry;

Ring A is selected from the group consisting of:



and A-vii ;

wherein one ring nitrogen atom in Ring A optionally is oxidized;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic;

R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e , taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

each R^f independently is hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; or two R^f , taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^5 is hydrogen, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, $-CN$, $-OH$, $-O-(C_{1-4}$ aliphatic), $-NH_2$, $-NH-(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic) $_2$, $-SH$, $-S-(C_{1-4}$ aliphatic), or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^j is hydrogen, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

R^k is hydrogen, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^{aa} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; and

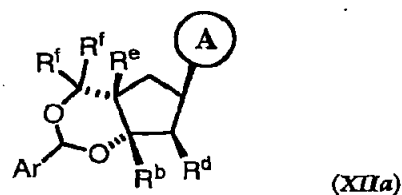
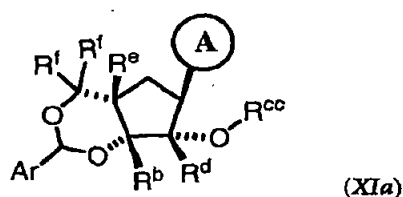
R^{bb} is hydrogen or a hydroxyl protecting group;

R^{cc} is hydrogen or a hydroxyl protecting group; or

R^{aa} and R^{bb} together form a cyclic diol protecting group; or

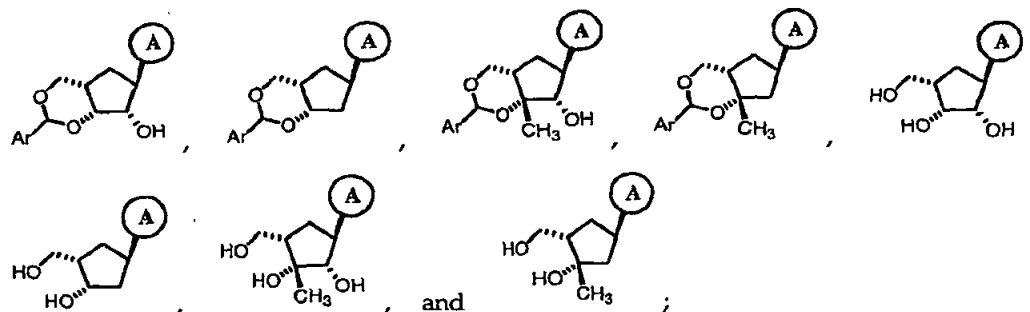
R^{aa} and R^{cc} together form a cyclic diol protecting group.

25. The compound of claim 24, characterized by formula (XIa) or (XIIa)



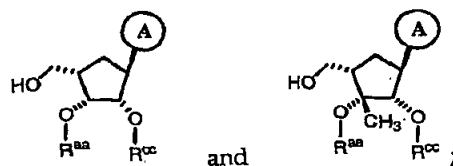
wherein Ar is an optionally substituted aryl group.

26. The compound of claim 24, selected from the group consisting of:



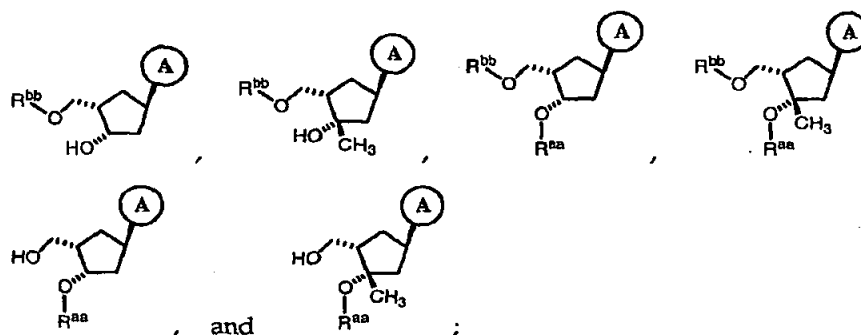
wherein Ar is an optionally substituted aryl group.

27. The compound of claim 24, selected from the group consisting of:



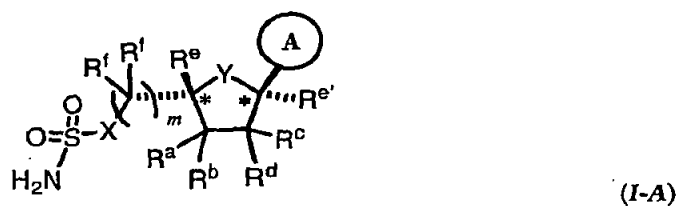
wherein R^{aa} and R^{cc} are each independently a hydroxyl protecting group, or R^{aa} and R^{cc} together form a cyclic diol protecting group.

28. The compound of claim 24, selected from the group consisting of:



wherein R^{aa} and R^{bb} are each independently a hydroxyl protecting group.

29. A pharmaceutical composition, comprising a compound of formula (I-A):

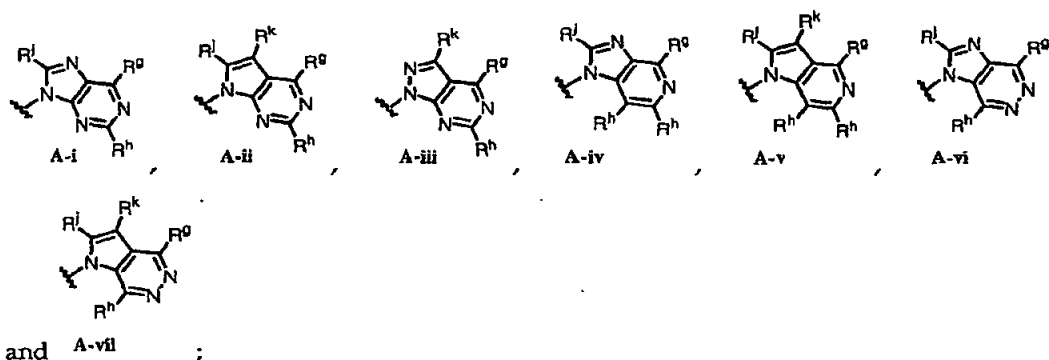


(I-A)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate relative stereochemistry;

Ring A is selected from the group consisting of:



and A-vii ;

wherein one ring nitrogen atom in Ring A optionally is oxidized;

X is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, or $-O-$;

Y is -O-, -S-, or -C(R^m)(Rⁿ)-;

R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, or -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); or R^a and R^c together form a bond;

R^b is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic;

R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, or a C₁₋₄ aliphatic or C₁₋₄ fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, or -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); or R^a and R^c together form a bond;

R^d is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, and C₁₋₄ fluoroaliphatic;

R^e is hydrogen, or C₁₋₄ aliphatic; or R^e, taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^f is hydrogen or C₁₋₄ aliphatic;

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C₁₋₄ aliphatic, or C₁₋₄ fluoroaliphatic, provided that if X is -O- or -NH-, then R^f is not fluoro; or two R^f taken together form =O; or two R^f, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^g is hydrogen, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂,

$-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^j is hydrogen, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

R^k is hydrogen, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

R^m is hydrogen, fluoro, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; and

R^n is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or

R^m and R^n together form $=O$ or $=C(R^5)_2$;

each R^4 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

R^{4x} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted;

R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y} , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and

each R^5 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group;

each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl;

each R⁶ independently is an optionally substituted aliphatic, aryl, or heteroaryl group;

and

m is 1, 2, or 3; and

a pharmaceutically acceptable carrier.

30. The pharmaceutical composition of claim 29, formulated for administration to a human patient.

31. A method of decreasing an E1 enzyme activity in a sample, comprising contacting the sample with a compound of claim 1.

32. The method of claim 31, wherein the E1 enzyme is selected from the group consisting of NAE, UAE, and SAE.

33. The method of claim 32, wherein the E1 enzyme is NAE.

34. A method for treating cancer in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound of claim 1.

35. The method of claim 34, wherein the cancer is lung cancer, colorectal cancer, ovarian cancer, or a hematological cancer.

36. A method for treating an immune response disorder or vascular cell proliferation disorder in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound of claim 1.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 August 2007 (16.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO-2007/092213 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
C07H 19/14 (2006.01) A61K 31/7064 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01) A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/US2007/002560

(22) International Filing Date: 31 January 2007 (31.01.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/764,487 2 February 2006 (02.02.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139 (US).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors; and

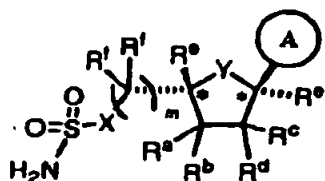
(75) Inventors/Applicants (for US only): LANGSTON, Steven, P. [GB/US]; 164 Mill Road, North Andover, MA 01845 (US). OLHAVA, Edward, J. [US/US]; 19 Jay Street, Cambridge, MA 02139 (US). VYSKOCIL, Stepan [CZ/US]; 24 Hovey Street, Watertown, MA 02472 (US).

(88) Date of publication of the international search report:
11 October 2007

(74) Agent: KLUNDER, Janice, M.; Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139 (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INHIBITORS OF E1 ACTIVATING ENZYME



(I)

(57) Abstract: This invention relates to compounds of formula (I) that inhibit E1 activating enzymes, pharmaceutical compositions comprising the compounds, and methods of using the compounds. The compounds are useful for treating disorders, particularly cell proliferation disorders, including cancers, inflammatory and neurodegenerative disorders; and inflammation associated with infection and cachexia.

WO 2007/092213 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/002560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 C07D473/34 C07H19/14 C07H19/16 A61P35/00
A61K31/519 A61K31/52 A61K31/7064 A61K31/7076

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	G. GOSSELIN ET AL: "A short and novel synthesis of carbocyclic nucleosides and 4'-epi-carbocyclic nucleosides from 2-cyclophenzen-1-ones" TETRAHEDRON, vol. 62, 2006, pages 906-914, XP002440675 page 909, paragraph 2.4 scheme 4	21,24
X	J. -C. MEILLON ET AL: "Rapid access to 2'-branched-carbocyclic nucleosides and their 4'-epimers from 2-alkyl-cyclopentene-1-ones" NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES, AND NUCLEIC ACIDS, vol. 24, 2005, pages 695-699, XP009086084 page 696, scheme 1	21,24

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 2007

Date of mailing of the international search report

16/08/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/002560

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/007621 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; RAMESH USHA V [US]; LOOK GARY CHARLES) 27 January 2005 (2005-01-27) The whole document	1-36
A	WO 2006/002284 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; RAMESH USHA [US]; LOOK GARY [US]; HUAN) 5 January 2006 (2006-01-05) The whole document	1-36
X,P	WO 2006/084281 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; CRITCHLEY STEPHEN [US]; GANT THOMAS G [US];) 10 August 2006 (2006-08-10) The whole document	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/002560

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 34-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/002560

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005007621	A	27-01-2005	EP	1651595 A2	03-05-2006
WO 2006002284	A	05-01-2006	EP	1758873 A1	07-03-2007
			US	2005282818 A1	22-12-2005
WO 2006084281	A	10-08-2006	NONE		

8

INHIBIDORES DE ENZIMAS ACTIVADORAS E1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de diversos trastornos, en particular trastornos de proliferación celular, incluso cánceres, y trastornos inflamatorios. En particular, la invención provee compuestos que inhiben la actividad de enzimas activadoras de tipo E1.

Antecedentes de la invención

10 La modificación posterior a la traducción de proteínas moléculas similar ubiquitina (ubls) es un importante proceso regulador dentro de las células, que juega papeles clave en el control de muchos procesos biológicos que incluyen división celular, señales celulares y respuesta inmune. Las Ubl son proteínas pequeñas que se adosan covalentemente a una lisina en una proteína blanco a través de un enlace isopeptido con una glicina C terminal de ubl. La molécula
15 similar ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína blanco y puede afectar dichas propiedades como interacciones entre proteínas, actividad enzimática, estabilidad y localización celular del blanco.

 La ubiquitina y otras ubl son activadas por una enzima E1 específica que cataliza la formación de un intermediario acilo adenilado con la glicina C terminal de la ubl. La molécula de
20 ubl activada luego se transfiere al residuo catalítico de cisterna dentro de la enzima E1 por formación de un intermediario con enlace tioéster. El intermediario E1-ubl y un asociado E2 dan por resultado un intercambio tioéster en donde el ubl es transferido al sitio activo de cisterna de E2. La ubl luego se conjuga a la proteína blanco, ya sea en forma directa o en conjunción con una E3 ligasa, mediante formación de enlace isopeptídico con el grupo amino de una cadena
25 lateral de lisina en la proteína blanco.

 La consecuencia biológica de modificación de ubl depende del blanco 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 26S proteasoma. La ubiquitina se conjuga a sus proteínas blanco a través de una cascada enzimática que incluye su
30 enzima activadora específica E1, Uba1 (enzima activadora de ubiquitina, UAE), una enzima

conjugadora de la familia de E2, y una ubiquitinaligasa de las clases RING o HECT de E3. Ver, Huang *et al.*, *Oncogene*.23:1958–71 (2004). La especificidad de blanco es controlada por la particular combinación de proteínas E2 y E3, en donde se conoce la presencia de >40 E2 y >100 E3. Además de ubiquitina, hay al menos 10 proteínas símil ubiquitina, en donde se cree que cada uno es activado por una enzima activadora E1 específica y procesada a través de vías de conjugación corriente abajo similares, pero diferenciadas. Otras ubl para las cuales las enzimas activadoras E1 se han identificado incluyen Nedd8 (APPBP1–Uba3), ISG15 (UBE1L) y la familia SUMO (Aos1–Uba2).

La ubl Nedd8 es activada por la enzima heterodimérica activadora Nedd8 (APPBP1–Uba3) (NAE) y es transferida a un único E2 (Ubc12), en última instancia da por resultado la ligadura a proteínas de culina. La función de neddilación es la activación de ubiquitina ligasas basadas en culina que intervienen en la ubiquitinación, y en consecuencia el recambio de muchas proteínas del ciclo celular y proteínas señal, incluso p27 y I- κ B. Ver Pan *et al.*, *Oncogene*. 23:1985–97, (2004). La ubl SUMO es activada por la enzima heterodimérica sumo activadora (Aos1–Uba2) (SAE) y es transferida a una única E2 (Ubc9), seguido de coordinación con múltiples E3 ligasas, lo cual en última instancia da por resultado la sumoilación de proteínas blanco. La modificación de sumo puede afectar la localización celular de proteínas blanco y proteínas modificadas por miembros de la familia SUMO intervienen en el transporte nuclear, la transducción de señales y la respuesta a estrés. Ver Seeler y Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol*. 4:690–9, (2003). La función de sumoilación incluye la activación de las vías de señal celular (por ejemplo, señales de citoquina, WNT, factor de crecimiento, y hormona esteroide) que intervienen en la regulación de la transcripción; además de vías que intervienen en el control de la integridad genómica (por ejemplo, replicación de ADN, respuesta a daño de ADN, recombinación y reparación). Ver Muller *et al*, *Oncogene*. 23:1998–2006, (2004). Hay otras ubl (por ejemplo, ISG15, FAT10, Apg12p) para las cuales las funciones biológicas aun están bajo investigación.

Una vía particular de importancia que es regulada a través de las actividades de enzima activadora E1 es la vía de ubiquitina–proteasoma (UPP). Tal como se analizó con anterioridad, las enzimas UAE y NAE regulan UPP en dos etapas diferentes en la cascada de ubiquitinación. UAE activa la ubiquitina en la primera etapa de la cascada, mientras que NAE, por activación de

Nedd8, es responsable de la activación de las ligasas basadas en culina, las cuales a su vez son requeridas para la transferencia final de ubiquitina a ciertas proteínas blanco. Una vía funcional UPP es requerida para el mantenimiento de las células normales. La UPP juega un papel central en el recambio de muchas proteínas reguladoras clave que intervienen en la transcripción, la progresión del ciclo celular y la apoptosis, todas las cuales son importantes en estados patológicos, incluso células tumorales. Ver, por ejemplo, King *et al.*, *Science* 274: 1652–1659 (1996); Vorhees *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 9: 6316–6325 (2003); y Adams *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, 4: 349–360 (2004). Las células proliferativas son particularmente sensibles a inhibición de UPP. Ver, Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: 855–860 (1977). El papel de la vía UPP en oncogénesis ha conducido a la investigación de la inhibición de proteasoma como posible terapia anticáncer. Por ejemplo, la modulación de la vía UPP por inhibición del proteasoma 26S por VELCADE® (bortezomib) ha demostrado ser un eficaz tratamiento en ciertos cánceres y es aprobado para el tratamiento de mieloma múltiple recidivo y refractario. Los ejemplos de proteínas cuyos niveles son controlados por ubiquitina ligasas basadas en culina que se encuentran corriente debajo de la actividad NAE y UAE incluyen inhibidor CDK p27^{Kip1} y el inhibidor de NFκB, IκB. Ver, Podust *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 4579–4584, (2000), y Read *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 20: 2326–2333, (2000). Se espera que la inhibición de la degradación de p27 bloquee la progresión de células a través de las fases G1 y S del ciclo celular. La interferencia con la degradación de IκB debería prevenir la localización nuclear de NF-κB, la transcripción de diversos genes dependientes de NF-κB asociada con el fenotipo maligno, y resistencia a terapias citotóxicas estándar. Además, NF-κB juega un papel clave en la expresión de una cantidad de mediadores proinflamatorios, que implican un papel para dichos inhibidores en enfermedades inflamatorias. Además, se ha implicado la inhibición de UPP como blanco útil para tratamientos adicionales, tales como trastornos inflamatorios, incluso, por ejemplo, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis y lesión por reperfusión; trastornos neurodegenerativos, incluso por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos por repetición de tripletes; dolor neuropático; trastornos isquémicos, por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto, trastornos renales; y caquexia. Ver, por ejemplo, Elliott y Ross, *Am J Clin Pathol.* 116:637–46 (2001); Elliott *et al.*, *J Mol Med.* 81:235–45 (2003); Tarlac y Storey, *J. Neurosci. Res.* 74: 406–416 (2003); Mori *et al.*,

Neuropath. Appl. Neurobiol., 31: 53–61 (2005); Manning, *Curr Pain Headache Rep.* 8: 192–8 (2004); Dawson y Dawson, *Science* 302: 819–822 (2003); Kukan, *J Physiol Farmacol.* 55: 3–15 (2004); Wojcik y DiNapoli, *Stroke.* 35:1506–18 (2004); Lazarus *et al.*, *Am J Physiol.* 27:E332–41 (1999).

5 Dirección al blanco. Las enzimas activadoras de E1 proveen una singular oportunidad para interferir con diversas vías bioquímicas importantes para mantener la integridad de la división celular y señales celulares. Las enzimas activadoras E1 actúan como la primera etapa de las vías de conjugación ubl; en consecuencia, la inhibición de una enzima activadora E1 modula específicamente las consecuencias biológicas corriente debajo de la modificación ubl.

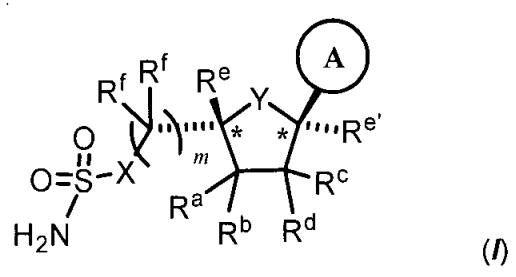
10 Como tal, la inhibición de estas enzimas activadoras, y la resultante inhibición de los efectos corriente debajo de la conjugación de ubl, representa un método para interferir en la integridad de la división celular, las señales celulares, y diversos aspectos de fisiología celular que son importantes para los mecanismos de enfermedad. En consecuencia, enzimas E1 tales como UAE, NAE, y SAE, como reguladores de diversas funciones celulares, son blancos terapéuticos

15 potencialmente importantes para la identificación de nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades y trastornos.

Descripción de la invención

La presente invención provee compuestos que son efectivos inhibidores de enzimas activadoras E1, particularmente NAE. Los compuestos son útiles para inhibir la actividad de E1

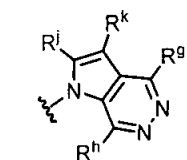
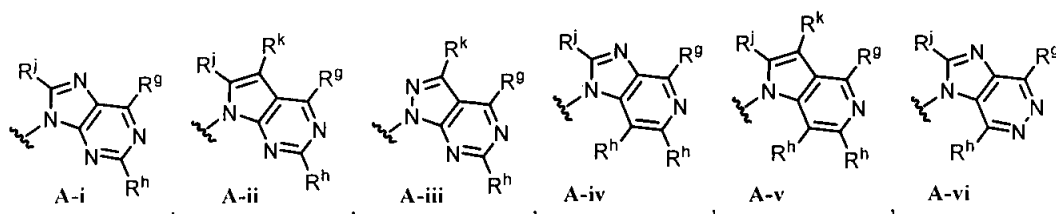
20 *in vitro* e *in vivo*, y son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, particularmente cánceres, y otros trastornos asociados con actividad E1. Los compuestos de la invención tienen la fórmula general (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

25 las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican una estereoquímica relativa;

 Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



y A-vii ;

en donde un átomo de nitrógeno anular en el Anillo A opcionalmente está oxidado;

X es $-\text{C}(\text{R}^{\text{f1}})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{f2}})-$ u $-\text{O}-$;

5 Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{C}(\text{R}^{\text{m}})(\text{R}^{\text{n}})-$;

R^{a} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5\text{x}}$, $-\text{N}(\text{R}^{4\text{x}})(\text{R}^{4\text{y}})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5\text{x}}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\text{x}})(\text{R}^{4\text{y}})$; o R^{a} y R^{b} forman juntos $=\text{O}$; o R^{a} y R^{c} forman juntos un enlace;

10

R^{b} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ; o R^{b} y R^{a} forman juntos $=\text{O}$; o R^{b} , tomado junto con R^{d} y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^{b} , tomado junto con R^{e} y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

15

R^{c} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5\text{x}}$, $-\text{N}(\text{R}^{4\text{x}})(\text{R}^{4\text{y}})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5\text{x}}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\text{x}})(\text{R}^{4\text{y}})$; o R^{c} y R^{a} forman juntos un enlace; o R^{c} y R^{d} forman juntos $=\text{O}$;

20

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático

C_{1-4} ; o R^d y R^c forman juntos $=O$; o R^d , tomado junto con R^b y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^d , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con R^b y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o $R^{e'}$, tomado junto con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o $R^{e'}$, tomado junto con R^d y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} , con la condición de que, si X es $-O-$ o $-NH-$, R^f no sea flúor; o dos R^f tomados juntos forman $=O$; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o un R^f , tomado junto con un R^{f1} adyacente y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropilo, que está opcionalmente

sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o un R^f y un R^{f1} forman juntos un enlace doble;

cada R^{f1} es, de modo independiente, hidrógeno o flúor; o un R^{f1} , tomado junto con un R^f adyacente y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropilo, que está
5 opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o un R^{f1} y un R^f forman juntos un enlace doble;

R^{f2} es hidrógeno, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ;

R^g es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-CN$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo heteroarilo;

R^k es hidrógeno, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

20 R^m es hidrógeno, flúor, $-N(R^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^m y R^n forman juntos $=O$ o $=C(R^5)_2$; o R^m y R^e , tomados junto con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^m y $R^{e'}$, tomados junto con los átomos de carbono intervinientes, forman
25 un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

R^n es hidrógeno, flúor o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^m y R^n forman juntos $=O$ o $=C(R^5)_2$;

30 cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados

junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

5 R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

10 R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; y

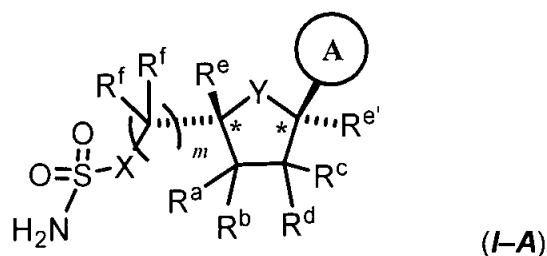
cada R^5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo;

15 cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o un arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, un alifático, arilo o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

m es 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que Y sea $-C(R^m)(R^n)-$ cuando m es 0.

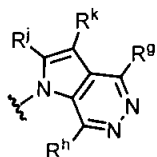
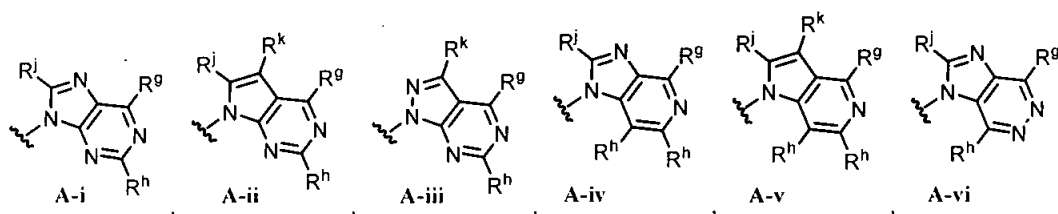
20 En algunas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (I-A):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

25 las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican una estereoquímica relativa;

Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



y A-vii ;

en donde un átomo de nitrógeno anular en el Anillo A opcionalmente está oxidado;

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$ u $-\text{O}-$;

5 Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{C}(\text{R}^m)(\text{R}^n)-$;

R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$,

fluoroalifático C_{1-4} o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

10 CO_2R^{5x} o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

R^b está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático

C_{1-4} ;

R^c está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$,

fluoroalifático C_{1-4} o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

5

CO_2R^{5x} o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático

C_{1-4} ;

10 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono

intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

$\text{R}^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} , con la

condición de que, si X es $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$, R^f no sea flúor; o dos R^f tomados juntos forman

=O; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^g es hidrógeno, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SR}^6$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo heteroarilo;

R^k es hidrógeno, halo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^m es hidrógeno, flúor, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; y

R^n es hidrógeno, flúor o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o

R^m y R^n forman juntos $=\text{O}$ o $=\text{C}(\text{R}^5)_2$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo

de nitrógeno, 0–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; y

cada R^5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo;

5 cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o un arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} –alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, un alifático, arilo o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

m es 1, 2 ó 3.

10 Los compuestos de la invención incluyen los descritos generalmente con anterioridad, y son luego definidos e ilustrados mediante la detallada descripción y los ejemplos de la presente.

Tal como se usa en la presente, el término “E1,” “enzima E1” o “enzima activadora E1” se refiere a cualquiera de una familia de enzimas activadoras dependientes de ATP relacionadas que intervienen en la activación o la promoción de conjugación de ubiquitina o
 15 símil ubiquitina (en conjunto “ubl”) a moléculas blanco. Las enzimas activadoras E1 actúan a través de la formación de un intermediario de adenilación/tioéster para transferir el ubl adecuado a la respectiva enzima conjugadora E2 a través de una reacción de transtiolación. La ubl–E2 activada obtenida promueve por último la conjugación del ubl a una proteína blanco. Diversas proteínas celulares que juegan un papel importante en las señales celulares, el ciclo
 20 celular, y el recambio de proteínas son sustratos para la conjugación de ubl que son regulados mediante enzimas activadoras E1 (por ejemplo, NAE, UAE, SAE). A menos que se indique otra cosa en el contexto, por el término “enzima E1” se entiende cualquier proteína enzima activadora E1, incluso, sin limitación, enzima activadora de nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), enzima activadora de ubiquitina (UAE (Uba1)), enzima activadora de sumo (SAE (Aos1/Uba2)),
 25 o enzima activadora de ISG15 (Ube1L), de preferencia NAE, SAE o UAE humana, y con mayor preferencia NAE.

Se usa el término “inhibidor de enzima E1” o “inhibidor de enzima E1” para significar un compuesto con una estructura tal como se define en la presente, capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de E1 significa
 30 reducir la capacidad de una enzima E1 para activar la conjugación símil ubiquitina (ubl) a un

sustrato peptídico o proteína (por ejemplo, ubiquitinación, neddilación, sumoilación). En diversas formas de realización, dicha reducción de actividad de enzima E1 es al menos de aproximadamente el 50%, de al menos aproximadamente el 75%, de al menos aproximadamente el 90%, de al menos aproximadamente el 95% o de al menos aproximadamente el 99%. En diversas formas de realización, la concentración de inhibidor de enzima E1 requerido para reducir una actividad enzimática de E1 es inferior a aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 50 nM, o menos de aproximadamente 10 nM.

En algunas formas de realización, dicha inhibición es selectiva, es decir, el inhibidor de enzima E1 reduce la capacidad de una o más enzimas E1 (por ejemplo, NAE, UAE, o SAE) para promover la conjugación ubl al péptido sustrato o proteína en una concentración inferior a la concentración del inhibidor requerido para producir otro efecto biológico no relacionado. En algunas de dichas formas de realización, el inhibidor de enzima E1 reduce la actividad de una enzima E1 a una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor requerido para reducir la actividad enzimática de una enzima E1 diferente. En otras formas de realización, el inhibidor de enzima E1 también reduce la actividad enzimática de otra enzima E1, de preferencia una implicada en la regulación de las vías que intervienen en cáncer (por ejemplo, NAE y UAE).

El término "aproximadamente" se usa en la presente para significar aproximadamente, en la región o en su alrededor. Cuando se usa el término "aproximadamente" en conjunción con un rango numérico, modifica el rango al extender los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término "aproximadamente" se usa en la presente para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en una variación del 10%.

El término "alifático", tal como se usa en la presente, significa hidrocarburos C_1 – C_{12} de cadena lineal, ramificada o cíclica que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales, ramificados o cíclicos sustituidos o no sustituidos y sus híbridos, tales como cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. En diversas formas de realización, el grupo alifático

tiene uno a diez, uno a ocho, uno a seis, uno a cuatro, o uno, dos, o tres carbonos.

Los términos "alquilo", "alquenilo", y "alquinilo", usados solos o como parte de un residuo mayor, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal y ramificada con uno a doce átomos de carbono. A los fines de la presente invención, el término "alquilo" se usa cuando el átomo de carbono que adosa el grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación en otros átomos de carbono. En consecuencia, los grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, y hexilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

A los fines de la presente invención, el término "alquenilo" se usa cuando el átomo de carbono que adosa el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenilo incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, y 1-hexenilo.

A los fines de la presente invención, el término "alquinilo" se usa cuando el átomo de carbono que adosa el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

El término "cicloalifático", usado solo o como parte de un residuo mayor, se refiere a un sistema anular alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado con de 3 a aproximadamente 14 miembros, en donde el sistema anular alifático es opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico con 3-8 o 3-6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo y ciclooctadienilo. En algunas formas de realización, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico con puente o fusionado con 6-12, 6-10, o 6-8 átomos de carbono en el anillo, en donde cualquiera de los anillos del sistema anular bicíclico tiene 3-8 miembros.

En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático, tomados juntos con los átomos intermedios, forman un anillo opcionalmente sustituido aromático fusionado de 5 a 6-miembros o no aromático de 3 a 8 miembros con 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. En consecuencia el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos fusionados a uno o más anillos arilo,

heteroarilo, o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, que es sustituido con uno o más átomos de halógeno. Tal como se usa en la presente, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en donde el halógeno es flúor.

Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de un residuo mayor, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refieren a un hidrocarburo aromático C_6 a C_{14} , que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. De preferencia, el grupo arilo es un grupo arilo C_{6-10} . Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, y antracenilo. En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, tomados juntos con los átomos intermedios del anillo, forman un anillo fusionado opcionalmente sustituido aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 4 a 8 miembros con 0-3 heteroátomos del anillo heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. En consecuencia el término "arilo", tal como se usa en la presente, incluye grupos en los cuales un anillo aromático se fusiona con uno o más de anillos heteroarilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de fijación está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillo fusionado incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo, y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono, bi, tri, o policíclico, de preferencia mono-, bi- o tricíclico, con mayor preferencia mono o bicíclico. El término "arilo" se puede usar indistintamente con los términos "grupo arilo", "residuo arilo", y "anillo arilo".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo fijado covalentemente a un grupo alquilo, en donde cualquiera de ellos independientemente es opcionalmente sustituido. De preferencia, el grupo aralquilo es arilo C_{6-10} alquilo (C_{1-6}), incluso, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar", usados solos o como parte de un residuo mayor, por ejemplo, heteroaralquilo, o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos con 5 a 14 átomos del anillo, de preferencia 5, 6, 9 ó 10 átomos del anillo; con 6, 10 ó 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y, además de los átomos de carbono, con uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno, o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. En consecuencia, cuando se usa en referencia con un átomo del anillo de un heteroarilo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno oxidado (como en *N*-óxido de piridina). Ciertos átomos de nitrógeno de grupos heteroarilo de 5 miembros también son sustituibles, como se define más adelante. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo.

En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heteroarilo, tomados juntos con los átomos intermedios del anillo, forman un opcionalmente sustituido anillo aromático fusionado de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros con 0–3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. En consecuencia los términos "heteroarilo" y "heteroar", tal como se usa en la presente, también incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático se fusiona a uno o más anillos arilo, cicloalifático, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de fijación está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, de preferencia mono-, bi- o tricíclico, more de preferencia mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", o "grupo heteroarilo", donde cualquiera de dichos términos incluye anillos opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo independientemente son opcionalmente sustituidos.

Tal como se usan en la presente, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillo aromático" se refieren a un grupo opcionalmente sustituido mono-, bi- o tricíclico con 0-6, de preferencia 0-4 heteroátomos del anillo, y con 6, 10 ó 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica. En consecuencia los términos "anillo aromático" y "sistema de anillo aromático" abarca los grupos arilo y heteroarilo.

Tal como se usa en la presente, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico estable monocíclico de 3 a 7 miembros o a uno fusionado de 7 a 10 miembros o en puente de 6 a 10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o varios, de preferencia uno a cuatro heteroátomos, tal como se definió con anterioridad. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo heterociclilo con 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o ⁺NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). Un anillo heterocíclico se pueden unir a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo.

En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomado junto con los átomos de anillo intervinientes, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros fusionado o no aromático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en de O, N y S. Así, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan en la presente de modo indistinto e incluyen grupos en los que un anillo heterociclilo está fusionado a uno o varios anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser

mono-, bi-, tri- o policíclico, con preferencia mono-, bi- o tricíclico, con mayor preferencia mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo están, de modo independiente, opcionalmente sustituidas.

5 Tal como se usa en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" comprende los anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretenden incluir restos de arilo o heteroarilo, tal como se define en la presente.

10 El término "grupo ligador" o "ligador" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los ligadores comprenden típicamente un átomo tales como oxígeno o azufre, una unidad tales como -NH- , $\text{-CH}_2\text{-}$, -C(O)- , -C(O)NH- o una cadena de átomos, como una cadena de alquilenos. La masa molecular de un ligador está, típicamente, en el rango de aproximadamente 14 a 200, con preferencia en el rango de 14 a 96 con una longitud de
15 hasta aproximadamente seis átomos. En algunas formas de realización, el ligador es una cadena de alquilenos C_{1-6} que está opcionalmente sustituida.

El término "alquilenos" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquilenos" es un grupo polimetileno, es decir, $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$, en donde n es un número entero positivo, con preferencia de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquilenos sustituida
20 es un grupo polimetileno en donde uno o varios átomos de hidrógeno de metileno está reemplazado con un sustituyente. Los sustituyentes apropiados incluyen aquellos descritos más abajo para un grupo alifático sustituido. Una cadena de alquilenos también puede estar sustituida en una o en varias posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

Una cadena de alquilenos también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo
25 funcional. Una cadena de alquilenos está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad interna de metileno está reemplazada con el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" apropiados incluyen $\text{-C(R}^*)\text{=C(R}^*)\text{-}$, $\text{-C}\equiv\text{C-}$, -O- , -S- , -S(O)- , $\text{-S(O)}_2\text{-}$, $\text{-S(O)}_2\text{N(R}^*)\text{-}$, $\text{-N(R}^*)\text{-}$, $\text{-N(R}^*)\text{CO-}$, $\text{-N(R}^*)\text{C(O)N(R}^*)\text{-}$, $\text{-N(R}^*)\text{CO}_2\text{-}$, $\text{-C(O)N(R}^*)\text{-}$, -C(O)- , -C(O)-C(O)- , $\text{-CO}_2\text{-}$, -OC(O)- , -OC(O)O- , $\text{-OC(O)N(R}^*)\text{-}$, $\text{-C(NR}^*)\text{=N-}$, $\text{-C(OR}^*)\text{=N-}$,
30 $\text{-N(R}^*)\text{-N(R}^*)\text{-}$ o $\text{-N(R}^*)\text{S(O)}_2\text{-}$. Cada R^* es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático

opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo o dos R⁺ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0 a 2 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O y S. Cada R⁺ es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático
5 opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo.

Ejemplos de cadenas de alquileo C₃₋₆ que fueron "interrumpidas" con -O- incluyen -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂- y -(CH₂)₄O(CH₂)-. Otros ejemplos de cadenas de alquileo que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen -CH₂GCH₂-,
10 CH₂G(CH₂)₂-, -CH₂G(CH₂)₃-, -CH₂G(CH₂)₄-, -(CH₂)₂GCH₂-, -(CH₂)₂G(CH₂)₂-, -(CH₂)₂G(CH₂)₃-, -(CH₂)₃G(CH₂)-, -(CH₂)₃G(CH₂)₂- y -(CH₂)₄G(CH₂)-, en donde G es uno de los grupos funcionales "de interrupción" enumerados con anterioridad.

A los fines de la claridad, todos los grupos bivalentes descritos en la presente, incluso, por ejemplo, los ligadores de la cadena de alquileo descritos con anterioridad y las variables
15 V¹, V², T¹, T², T³ y T⁴, se leen de izquierda a derecha, con una lectura izquierda a derecha correspondiente de la fórmula o la estructura en la que aparece la variable.

Un especialista en el arte reconocerá que, cuando una cadena de alquileo que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no serán suficientemente estables para uso farmacéutico. Sólo los compuestos estables o químicamente
20 viables están dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente viable es uno en el que la estructura química no está sustancialmente alterada cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +40 °C, con preferencia de aproximadamente -20 °C a aproximadamente +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana o un
25 compuesto que mantiene su integridad lo máximo posible para ser de utilidad para la administración terapéutica o preventiva para un paciente.

El término "sustituido", tal como se usa en la presente, significa que un radical hidrogenado del resto designado está reemplazado con el radical de un sustituyente especificado, con la condición de que la sustitución resulte en un compuesto estable o
30 químicamente viable. El término "sustituible", cuando se usa en referencia a un átomo

designado, significa que está unido al átomo un radical hidrogenado que se puede reemplazar con el radical de un sustituyente apropiado.

La frase "uno o varios sustituyentes", tal como se usa en la presente, se refiere a una cantidad de sustituyentes que es igual a uno hasta la cantidad máxima de sustituyentes posibles en base a la cantidad de sitios de unión disponibles, con la condición de que las condiciones de estabilidad y viabilidad química se cumplan. Salvo que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Tal como se usa en la presente, el término "seleccionado de modo independiente" significa que el mismo valor o valores diferentes pueden ser seleccionados para múltiples instancias de una variable dada en un único compuesto.

Un grupo arilo (que incluye el resto de arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye el resto de heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o varios sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes apropiados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR^o, -S(O)R^o, -SO₂R^o, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R^o, -O-CO₂R^o, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R^o, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, en donde R^o es un grupo alifático o arilo opcionalmente sustituido y R* y R* son como se definieron con anterioridad o dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con sus átomos intervinientes, forman un anillo insaturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros con 0-3 átomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático pueden estar sustituidos con uno o varios sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes apropiados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, los enumerados con anterioridad para el carbono insaturado de un grupo arilo o grupo heteroarilo y los siguientes: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R^o, =N-NHSO₂R^o o =N-R*, donde cada R* y R^o es como se definió con anterioridad. A los fines de la claridad, el término "alifático sustituido" se refiere a un grupo alifático que tiene al menos un sustituyente no

alifático.

Los sustituyentes apropiados en un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico incluyen $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ y $-NR^*SO_2R^\circ$; en donde
5 cada R^* y R° es como se definió con anterioridad.

Salvo que se establezca otra cosa, las estructuras representadas aquí incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o varios átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio o el reemplazo de un átomo de
10 carbono por un carbono ^{13}C — o ^{14}C —enriquecido están dentro del alcance de la invención.

También será aparente para un especialista en el arte que ciertos compuestos de esta invención pueda existir en formas tautoméricas, estando todas dichas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención. Salvo que se exprese de forma definida la configuración estereoquímica, las estructuras representadas en la presente incluyen todas las
15 formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. En consecuencia, salvo que se indique otra cosa, tanto los isómeros estereoquímicos individuales como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A modo de ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en donde R^a es hidroxí pueden tener la configuración *R* o *S* en el
20 átomo de carbono que lleva R^a . Tanto el isómero estereoquímico *R* como *S*, así como todas sus mezclas, están incluidos dentro del alcance de la invención.

Cuando la configuración estereoquímica en un centro asimétrico dado se define por una estructura, salvo que se establezca otra cosa, la configuración representada indica la estereoquímica respecto de otros centros asimétricos en la molécula. Cuando la configuración
25 estereoquímica se define por el nombre químico, las designaciones (rel), (*R*^{*}) y (*S*^{*}) indican estereoquímica relativa, mientras que las designaciones (*R*), (*S*), (+), (−) y (abs) indican estereoquímica absoluta.

En los compuestos de la fórmula (I), las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican una estereoquímica relativa, salvo que se establezca
30 expresamente indicar la estereoquímica absoluta. Con preferencia, la pureza diastereomérica

del compuesto es de al menos el 80%, con mayor preferencia del al menos el 90%, con mayor preferencia aún de al menos el 95% y con máxima preferencia de al menos el 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 representada, expresada como porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros presentes.

En algunas formas de realización, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asteriscos indican la estereoquímica tanto absoluta como relativa. Con preferencia, la pureza enantiomérica del compuesto es de al menos el 80%, con mayor preferencia de al menos el 90%, con mayor preferencia aún de al menos el 95% y con máxima preferencia de al menos el 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 representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto representado y su enantiómero.

Los métodos para determinar la pureza diastereomérica y enantiomérica son bien conocidos en el arte. La pureza diastereomérica se puede determinar por medio de cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereómeros. Ejemplos de métodos analíticos apropiados incluyen, sin limitación, espectroscopia por resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía gaseosa (GC) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). De modo similar, la pureza enantiomérica se puede determinar por medio de cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Ejemplos de métodos analíticos apropiados incluyen, sin limitación, GC o HPLC, usando un material de empaquetamiento de columna quiral. Los enantiómeros también pueden distinguirse por RMN si primero se derivan con un agente de derivación ópticamente enriquecido, por ejemplo, ácido de Mosher.

En los compuestos de la fórmula (I), X es $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})-$ u $-O-$. Cada R^{f1} es, de modo independiente, hidrógeno o flúor; o un R^{f1} , tomado junto con un R^f adyacente y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropilo; o un R^{f1} y un R^f forman juntos un enlace doble. R^{f2} es hidrógeno, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, X es $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$ u $-O-$. En determinadas formas de realización, X es $-CH_2-$, $-NH-$ u $-O-$. En ciertas formas de realización particulares, X es $-O-$.

En los compuestos de la fórmula (I), Y es $-O-$, $-S-$ o $-C(R^m)(R^n)-$, donde R^m y R^n son como se describieron con anterioridad. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, flúor, $-NH_2$, $-NH(\text{alifático } C_{1-4})$, $-N(\text{alifático } C_{1-4})_2$ o alifático C_{1-4} o R^m y R^n forman juntos $=O$. En algunas formas de realización, Y es $-O-$ o $-CH_2$.

- 5 En los compuestos de la fórmula (I), m es 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que Y sea $-C(R^m)(R^n)-$ cuando m es 0. En algunas formas de realización, m es 1, 2 ó 3. En ciertas formas de realización particulares, m es 1.

En los compuestos de la fórmula (I), R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o R^a y R^b forman juntos $=O$; o R^a y R^c forman juntos un enlace. En algunas formas de realización R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-CN$, N_3 , alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} , $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$ y $-OC(O)OR^5$. En algunas formas de realización, R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} y flúor. En determinadas formas de realización, R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$ y flúor. En ciertas formas de realización particulares, R^a es $-OH$.

20 En los compuestos de la fórmula (I), R^c está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o R^c y R^a forman juntos un enlace; o R^c y R^d forman juntos $=O$. En algunas formas de realización, R^c es hidrógeno, flúor, $-CN$, N_3 , alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} , $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$ y $-OC(O)OR^5$. En determinadas formas de realización, R^c es hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$ o flúor. En ciertas formas de realización particulares, R^c es hidrógeno u $-OH$.

30 En los compuestos de la fórmula (I), R^b está seleccionado del grupo que consiste en

hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ; o R^b y R^a forman juntos $=O$; o R^b , tomado junto con R^d y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^b , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} .

En los compuestos de la fórmula (I), R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ; o R^d y R^c forman juntos $=O$; o R^d , tomado junto con R^b y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^d , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} .

En algunas formas de realización, cada uno de R^b y R^d está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, uno de R^b y R^d es alifático C_{1-4} y el otro es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^b y R^d son cada uno hidrógeno.

En una forma de realización, R^a y R^c son cada uno $-OH$ y R^b y R^d son cada uno hidrógeno. En otra forma de realización, R^a es $-OH$ y cada uno de R^b , R^c y R^d es hidrógeno. En otra forma de realización, R^a es $-OH$, R^c es flúor u $-OCH_3$ y R^b y R^d son cada uno hidrógeno. En otra forma de realización, R^a es $-OH$, R^b es $-CH_3$, R^c es hidrógeno u $-OH$ y R^d es hidrógeno. En otra forma de realización, R^a y R^c forman juntos un enlace y R^b y R^d son cada uno hidrógeno.

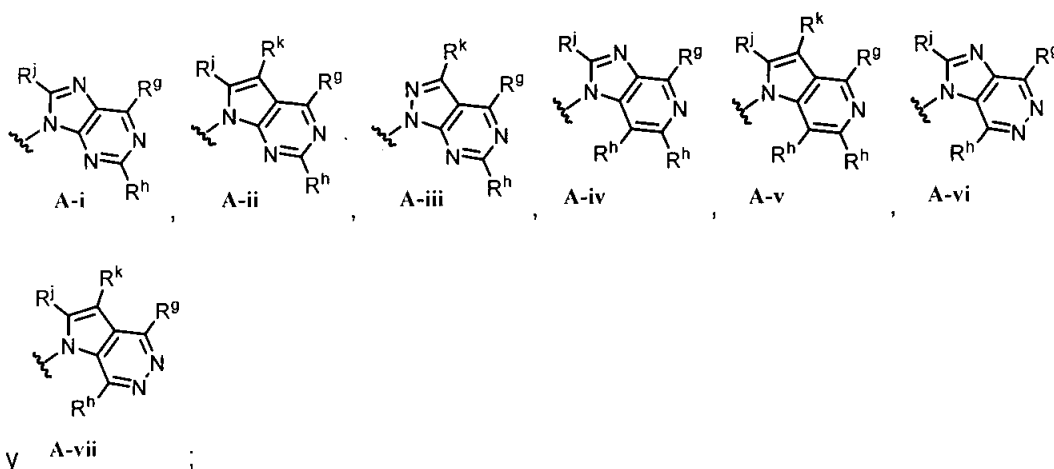
En los compuestos de la fórmula (I), cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} , con la condición de que, si X es $-O-$ o $-NH-$, R^f no sea flúor; o dos R^f tomados juntos forman $=O$; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o un R^f , tomado junto con R^{f1} adyacente y los átomos de carbono intervinientes forma un anillo ciclopropilo, que está opcionalmente sustituido con uno o

dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o un R^f y un R^{f1} forman juntos un enlace doble. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-4} . En varias otras formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno o $-CH_3$. En determinadas formas de realización, un R^f es hidrógeno o $-CH_3$ y el otro R^f es hidrógeno. En ciertas formas de realización particulares, cada R^f es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I), R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con R^b y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} . En varias otras formas de realización, R^e es hidrógeno o $-CH_3$. En determinadas formas de realización, R^e es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I), $R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o $R^{e'}$, tomado junto con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o $R^{e'}$, tomado junto con R^d y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} . En algunas formas de realización, $R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} . En ciertas formas de realización particulares, $R^{e'}$ es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I), Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



donde R^g , R^h , R^j y R^k son como se definieron con anterioridad y como se definen más abajo.

En los compuestos de la fórmula (I), cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-\text{CN}-$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SR}^6$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-$ (alifático C_{1-4}), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$ (alifático C_{1-4}), $-\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-$ (alifático C_{1-4}) o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^h es hidrógeno o cloro. En ciertas formas de realización particulares, R^h es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I), cada R^j es, de modo independiente, hidrógeno, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SR}^6$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo heteroarilo. En algunas formas de realización, cada R^j es, de modo independiente, hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{O}-$ (alifático C_{1-4}), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$ (alifático C_{1-4}), $-\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-$ (alifático C_{1-4}) o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^j es hidrógeno o alifático C_{1-4} . En ciertas formas de realización particulares, R^h es hidrógeno.

En los compuestos de la fórmula (I), R^k es hidrógeno, halo, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SR}^6$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, cada R^k es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-\text{OH}$, $-\text{O}-$ (alifático C_{1-4}), $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$ (alifático C_{1-4}), $-\text{N}(\text{alifático } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-$ (alifático C_{1-4}) o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, R^k es hidrógeno, halo o alifático C_{1-4} . En ciertas formas de realización particulares, R^k es hidrógeno.

En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (I) se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(a) X es $-\text{O}-$;

- (b) Y es $-O-$ o $-CH_2-$;
- (c) R^a es $-OH$;
- (d) R^b y R^d son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alifático C_{1-4} ;
- (e) R^c es hidrógeno, flúor u $-OR^5$;
- 5 (f) R^e y R^f son cada uno hidrógeno;
- (g) cada R^f es hidrógeno;
- (h) cada R^h es hidrógeno;
- (i) R^i es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;
- (j) R^k es hidrógeno, halo o alifático C_{1-4} ;
- 10 (k) m es 1; y
- (l) las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican estereoquímica absoluta.

En los compuestos de la fórmula (I), R^9 es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

- 20 En algunas formas de realización, R^9 es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , halo, $-R^{19}$, $-R^{29}$, $-T^1-R^{19}$, $-T^1-R^{29}$, $-V^1-T^1-R^{19}$ y $-V^1-T^1-R^{29}$, donde las variables R^{19} , R^{29} , V^1 y T^1 tienen los valores descritos más abajo.

T^1 es una cadena de alquileo C_{1-6} sustituida con 0-2 seleccionados, de modo independiente, R^{3a} o R^{3b} , en donde la cadena de alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$ o $-C(R^6)=N-O-$ y en donde T^1 o una de sus porciones forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 miembros.

- 30 En algunas formas de realización, T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente

sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

- 5 En determinadas formas de realización, T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} .

Cada R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $-F$, $-OH$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)NH_2$ y
10 $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$.

Cada R^{3b} es, de modo independiente, un alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^{3a} o R^7 o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros.

Cada R^7 es, de modo independiente, un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente
15 sustituido.

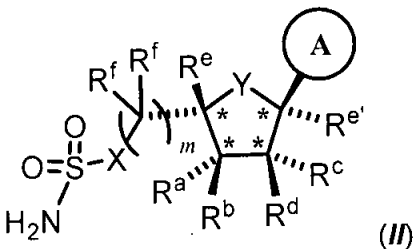
V^1 es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$,
20 $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$ o $-C(R^6)=N-O-$. En algunas formas de realización, V^1 es $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$ o $-N(R^4)CO_2-$. En determinadas formas de realización, V^1 es $-N(R^4)C(O)-$ o $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$. En otras formas de realización, V^1 es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$ o $-N(R^4)-$.

Cada R^{1g} es, de modo independiente, un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o
25 cicloalifático opcionalmente sustituido.

Cada R^{2g} es, de modo independiente, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$,
30 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-$

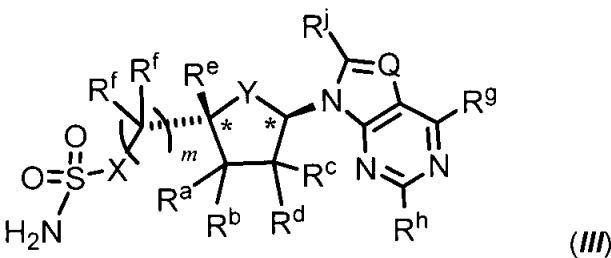
$N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ o $-C(R^6)=N-OR^5$.

La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (II):



5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el Anillo **A** y las variables $X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f$ y m tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

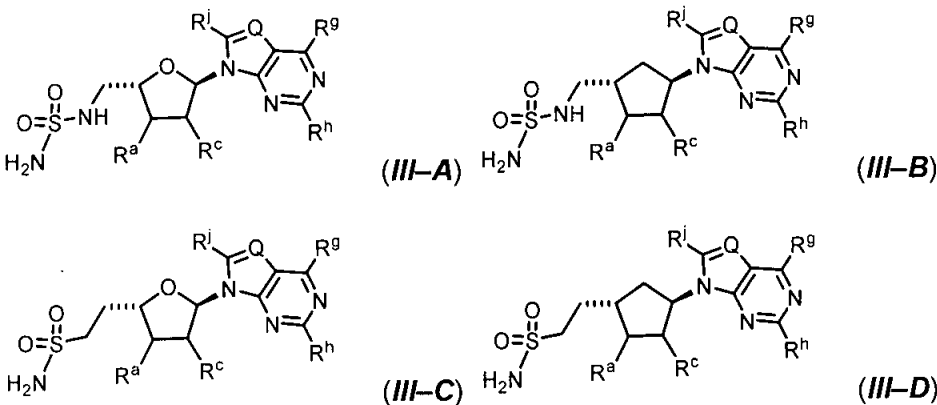
La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (III):

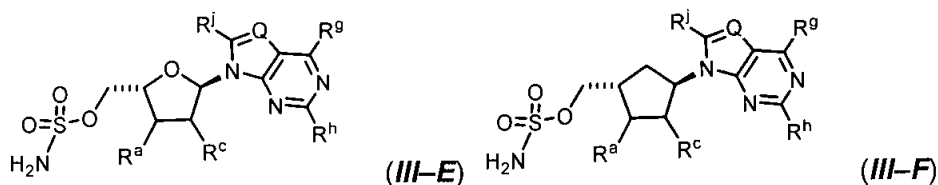


10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $=N-$ o $=C(R^k)-$ y las variables $X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, R^k$ y m tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

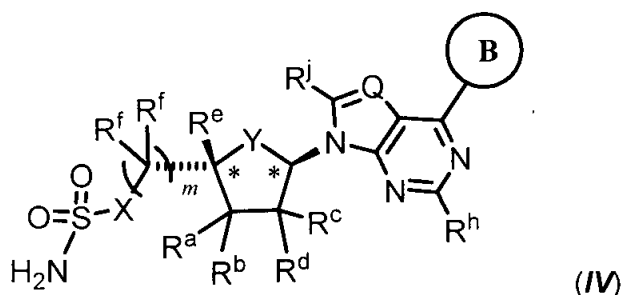
Diversas formas de realización de la invención particulares se refieren a subgénero de los compuestos de la fórmula (III), representados por las fórmulas (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E) y (III-F):





o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde las variables Q, R^a, R^c, R^g, R^h y R^j tienen los valores y los valores preferidos descritos en la presente para la fórmula (I).

Una forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde R^g es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido. En varias otras formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (IV):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

el Anillo B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene de 0 a 3 átomos de nitrógeno del anillo y opcionalmente un heteroátomo del anillo adicional seleccionado de oxígeno y azufre; y

las variables Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j y m tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

En algunas formas de realización, R^g es un furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo opcionalmente sustituidos, en donde un átomo de nitrógeno del anillo en R^g está opcionalmente oxidado. En ciertas formas de realización particulares, R^g es un fenilo, imidazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido.

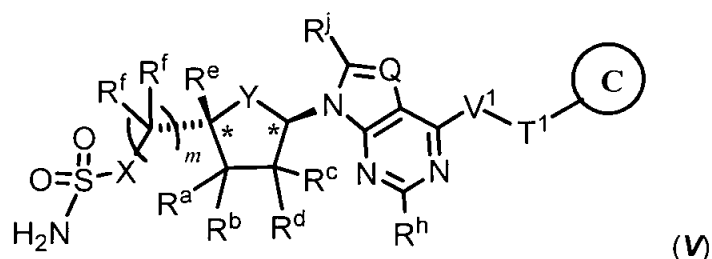
Los átomos de carbono del anillo apropiados en el Anillo B están sustituidos con preferencia con 0-3 sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵,

$-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-$
 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$ o un alifático
 opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o
 dos sustituyentes adyacentes, tomados junto con los átomos de anillo intervinientes, forman un
 5 anillo aromático o no aromático fusionado opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros que tiene
 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En algunas formas de realización, el Anillo **B** está sustituido con 0-2 sustituyentes
 seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$ o un alifático C_{1-4} o
 10 fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$. Las variables R^4 , R^5 , R^6 , R^{4x} , R^{4y} y R^{5x} tienen los valores descritos con
 anterioridad para la fórmula (I).

Otra forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en
 donde R^9 es $-\text{V}^1-\text{T}^1-\text{R}^{19}$, $-\text{V}^1-\text{R}^{19}$, $-\text{T}^1-\text{R}^{19}$ o $-\text{T}^1-\text{V}^1-\text{R}^{19}$. R^{19} es un grupo arilo, heteroarilo,
 15 heterociclilo o cicloalifático mono- o bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas formas de
 realización, la cadena de alquileo C_{1-4} está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos
 seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4}
 opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente,
 del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ y $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$. En determinadas
 20 formas de realización, T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o
 dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} .
 En algunas formas de realización, V^1 es $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ o $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2-$. En determinadas formas de realización, V^1 es $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$. En otras formas de realización, V^1 es $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{N}(\text{R}^4)-$. En determinadas formas de realización, V^1 es $-\text{N}(\text{R}^4)-$.
 25

En algunas formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los
 compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (V):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

V^1 es $-N(R^8)-$, $-O-$ o $-S-$;

R^8 es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

- 5 T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

- 10 el Anillo **C** es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido o un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; y

las variables Q , X , Y , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^h , R^j y m tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

- En varias otras formas de realización, T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} .

En algunas formas de realización, el Anillo **C** está sustituido con 0-2 R^9 y 0-2 R^{80} , donde:

- 20 cada R^9 es, de modo independiente, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^9
- 25 en el mismo átomo de carbono del anillo saturado, tomado junto con el átomo de

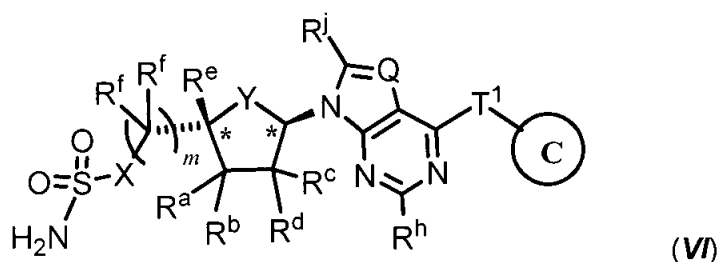
carbono, forman un anillo cicloalifático o heterociclilo espirocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o dos R^o adyacentes, tomados junto con los átomos de anillo intervinientes, forman un anillo aromático o no aromático fusionado opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros que tiene 0–3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

cada R^{8o} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} , halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y las variables R^{4x} , R^{4y} y R^{5x} tienen los valores descritos con anterioridad para la fórmula (I).

En varias otras formas de realización, el Anillo C es un anillo cicloalifático C_{3-6} , fenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrahidropirimidinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0–2 R^o y 0–2 R^{8o} .

En determinadas formas de realización, T^1 es una cadena de alquileo C_{1-2} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ y Anillo C es un anillo cicloalifático C_{3-6} , fenilo, oxazolilo o isoxazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0–2 R^{8o} y opcionalmente está fusionado a un anillo benceno, dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido.

Otra forma de realización de la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (VI):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos

seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} y -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

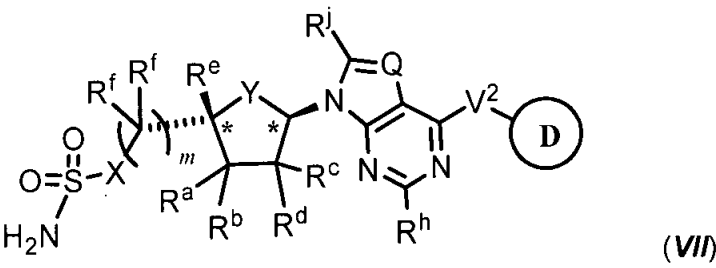
- 5 Anillo C es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 3 a 8 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cualquiera de cuyos anillos está sustituido con 0-2 R^o y 0-2 R^{8o}; y las variables Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j, R^o, R^{8o}, R^{4x}, R^{4y}, R^{5x} y *m* tiene los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para las fórmulas (I)-(V).

En una forma de realización particular, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (VI) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- T¹ es una cadena de alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} y -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); y

Anillo C es fenilo, que está sustituido con 0-2 R^{8o} y opcionalmente está fusionado a un anillo benceno, dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido.

Otra forma de realización de la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (VII):



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

V² es -N(R⁸)-, -O- o -S-;

R⁸ es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

el Anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático opcionalmente sustituido; y

- 25 las variables Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j y *m* tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

En algunas formas de realización, V^2 es $-N(R^8)-$. En determinadas formas de realización, V^2 es $-NH-$.

En algunas formas de realización, el Anillo **D** es un sistema de anillos mono-, bi- o ticclicos. En algunas formas de realización, el Anillo **D** es un sistema de anillos mono- o
 5 biciclicos. En varias otras formas de realización, el Anillo **D** está seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purínilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo,
 10 quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidrofuranóilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepínilo, oxazepínilo, tiazepínilo, morfolínilo, quinuclidínilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo,
 15 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo. En determinadas formas de realización, el Anillo **D** es un indanilo, tetrahidronaftilo o cromanilo opcionalmente sustituido.

El Anillo **D** puede no estar sustituido o puede estar sustituido ya sea con uno o con
 20 ambos componentes del anillo y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular, cada átomo de carbono del anillo saturado sustituible en el Anillo **D** no está sustituido o está sustituido con $=O$, $=S$, $=C(R^5)_2$, $=N-N(R^4)_2$, $=N-OR^5$, $=N-NHC(O)R^5$, $=N-NHCO_2R^6$, $=N-NHSO_2R^6$, $=N-R^5$ o $-R^P$. Cada átomo de carbono del anillo insaturado sustituible en el Anillo **D** no está sustituido o está sustituido con $-R^P$. Cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en el
 25 Anillo **D** no está sustituido o está sustituido con $-R^{9p}$. Las variables R^P y R^{9p} tienen los valores descritos más abajo.

Cada R^P es, de modo independiente, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$,
 $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$
 $N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-$
 30 OCO_2R^6 , $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-$

$C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

Cada R^{9p} es, de modo independiente, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$ o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 .

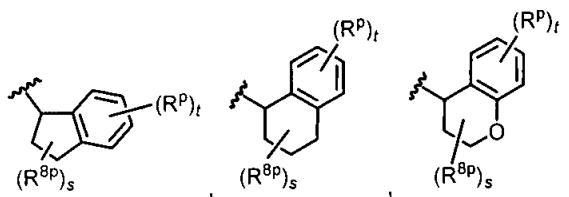
En algunas formas de realización, cada R^p está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$ y $-T^2-R^{2p}$; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Las variables R^{1p} , R^{2p} y T^2 tienen los valores descritos más abajo.

T^2 es una cadena de alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituida con R^{3a} o R^{3b} .

Cada R^{1p} es, de modo independiente, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Cada R^{2p} es, de modo independiente, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ o $-C(R^6)=N-OR^5$.

En algunas formas de realización, el Anillo D está seleccionado del grupo que consiste en:



cada R^p está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

cada R^{8p} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, con la condición de que R^{8p} sea distinto de $-OR^{5x}$ o $-N(R^{4x})(R^{4y})$ esté ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo y con la condición de que también cuando dos R^{8p} están unidos al mismo átomo de carbono, uno deba estar seleccionado del grupo que consiste en flúor, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ y alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono forman juntos $=O$ o $=C(R^{5x})_2$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

t es 0, 1 ó 2; y

las variables R^{4x} , R^{4y} , R^{5x} tienen los valores descritos con anterioridad para la fórmula (I).

En algunas formas de realización, cada R^{8p} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros; con la condición de que R^{8p} sea distinto de $-OR^{5x}$ o $-N(R^{4x})(R^{4y})$ cuando esté ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo; y

s es 0, 1 ó 2.

Otra forma de realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde:

R^9 es $-N(R^8)(R^9)$;

R^8 es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

R^9 es hidrógeno, alifático C_{1-4} , $-T^3-R^{9a}$ o $-T^4-R^{9b}$;

T^3 es una cadena de alquileo C_{1-6} sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} seleccionados de modo independiente;

T^4 es una cadena de alquileo C_{2-6} sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} seleccionados de modo

independiente;

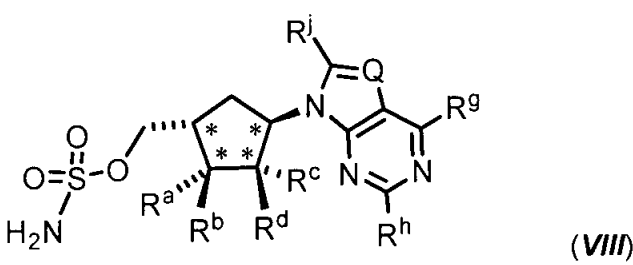
R^{9a} es $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ o $-C(=NR^4)-OR^5$; y

5 R^{9b} es halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2-R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$ o $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$.

En varias otras formas de realización, R^9 es hidrógeno o un alifático C_{1-6} o fluoroalifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

10

En una forma de realización particular, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizado por la fórmula (VIII):



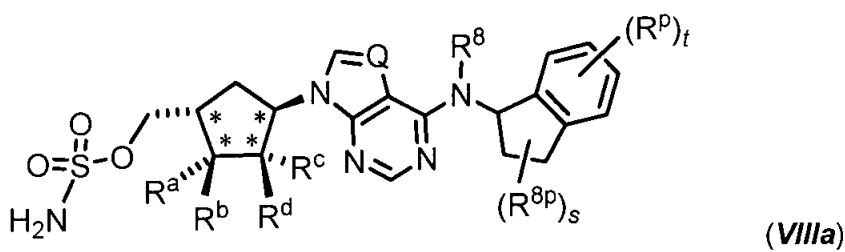
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

15 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican una estereoquímica absoluta; y

las variables Q, R^a , R^b , R^c , R^d , R^g , R^h y R^j tiene los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para las fórmulas (I)-(VII).

En algunas formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (VIII), caracterizado por la fórmula (VIIIa):

20



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^a es $-OH$;

R^b y R^d son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, flúor o alifático C_{1-4} ;

R^c es hidrógeno, flúor u $-OR^{5x}$;

R^8 es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

cada R^p está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, $-OR^{5x}$, -

5 $N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

cada R^{8p} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, $-OR^{5x}$, -

$N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, con la
10 condición de que R^{8p} sea distinto de $-OR^{5x}$ o $-N(R^{4x})(R^{4y})$ esté ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo y con la condición de que también cuando dos R^{8p} están unidos al mismo átomo de carbono, uno deba estar seleccionado del grupo que consiste en flúor, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ y alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o
15 dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono forman juntos $=O$ o $=C(R^{5x})_2$;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6
20 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

25 cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o un arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

t es 0, 1 ó 2.

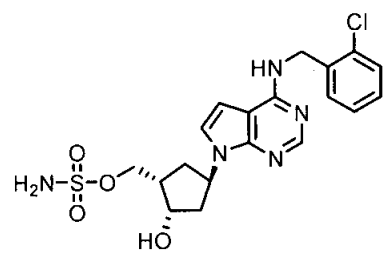
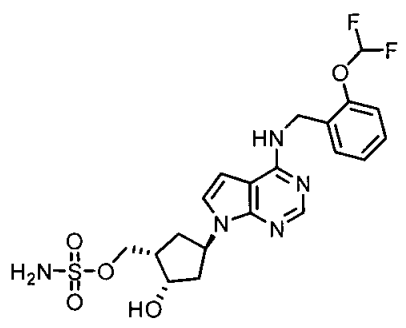
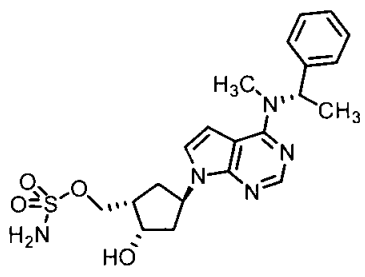
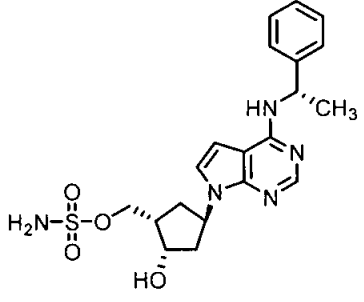
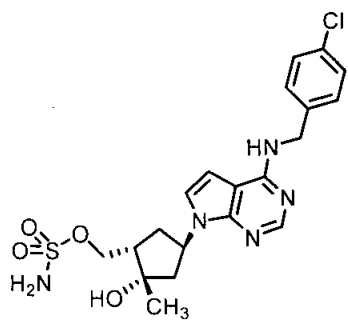
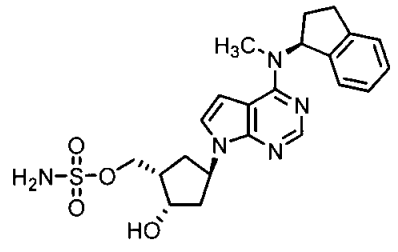
Las definiciones de los subgéneros para el Anillo **A** y las variables X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d ,

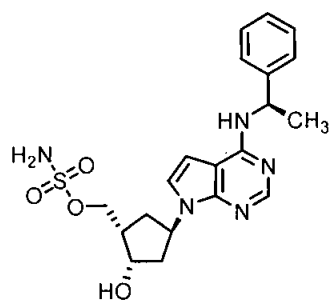
30 R^e y R^f descritas para la fórmula (I) también se aplican a las fórmulas (II)-(VIII). Los compuestos

que conforman cualquier combinación de los valores preferidas para las variables descritas en la presente están dentro del alcance de la presente invención.

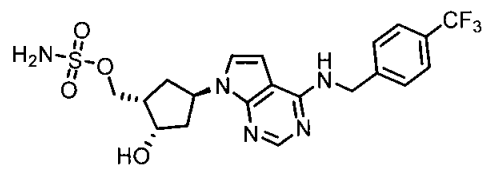
Los ejemplos representativos de los compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Inhibidores de la enzima activante de E1

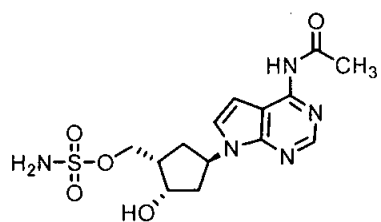
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6



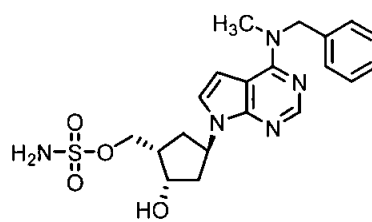
I-7



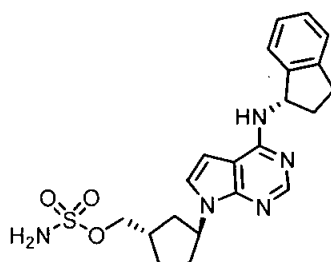
I-8



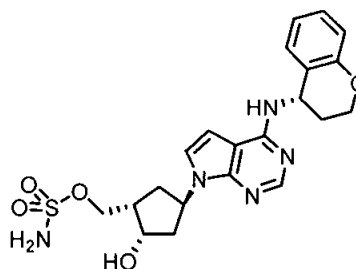
I-9



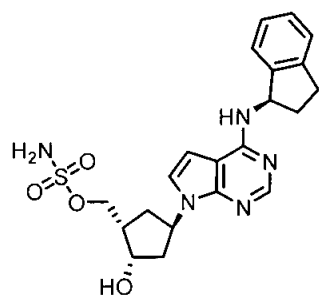
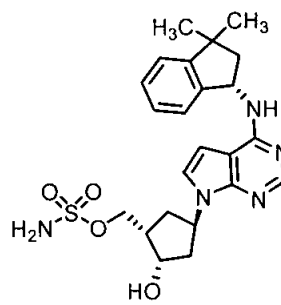
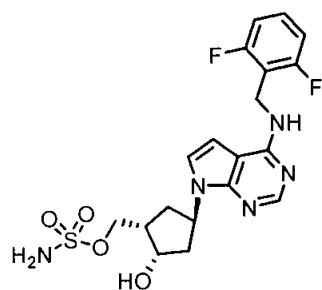
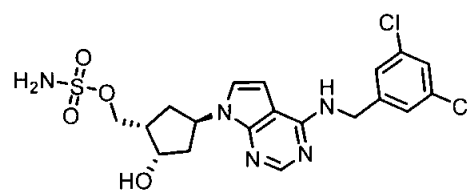
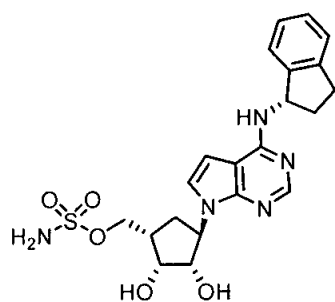
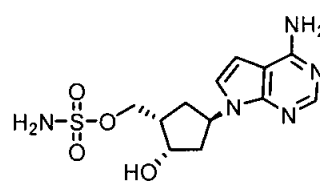
I-10

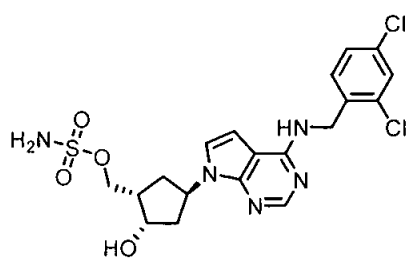
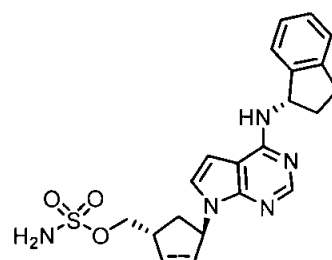
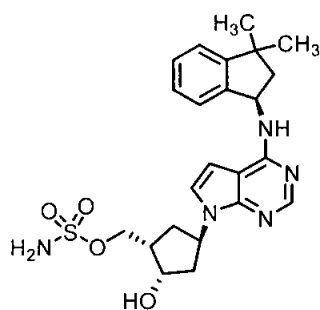
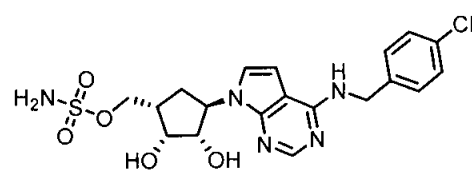
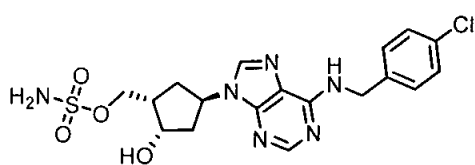
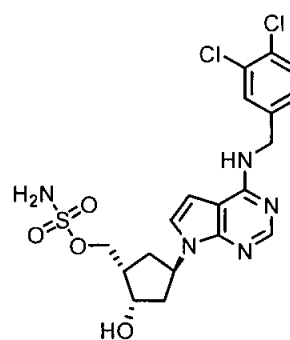


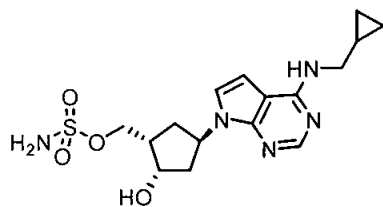
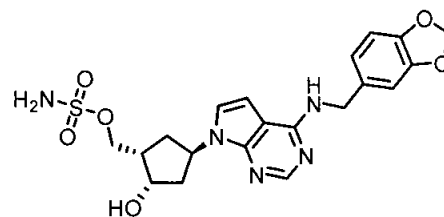
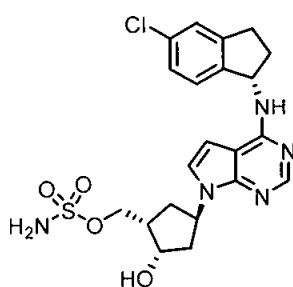
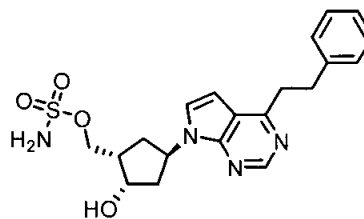
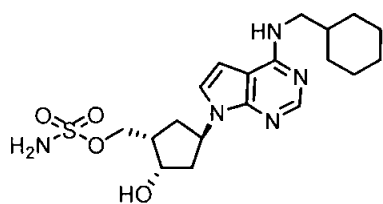
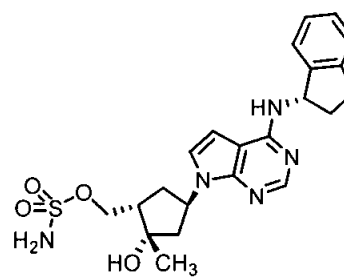
I-11

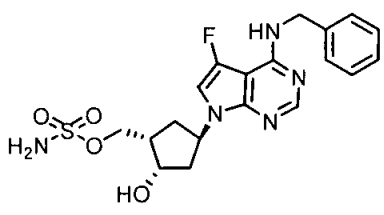
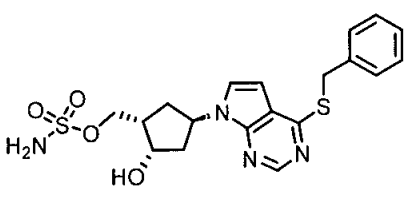
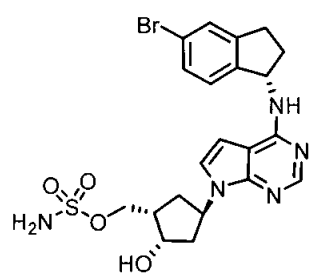
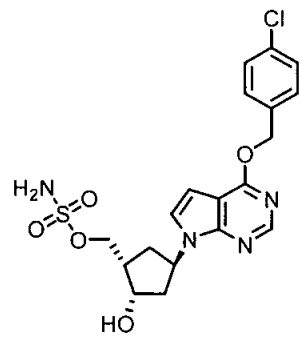
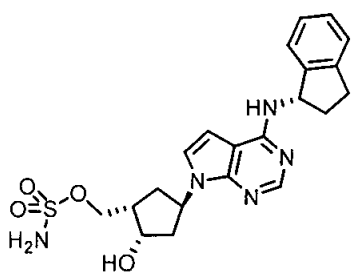
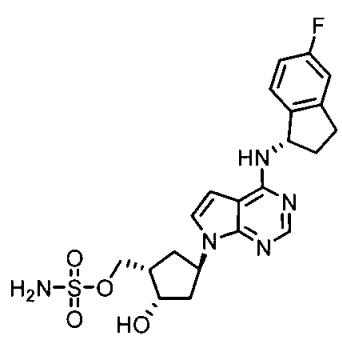


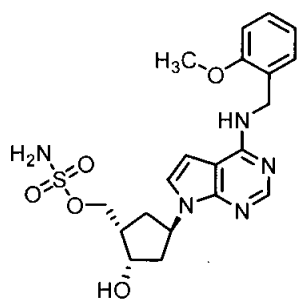
I-12

**I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18**

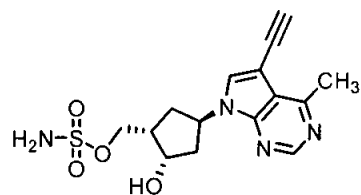
**I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24**

**I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30**

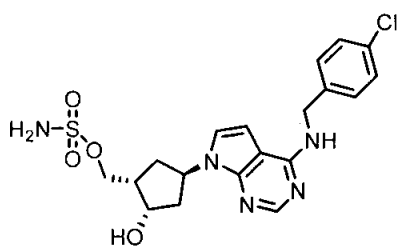
 I-31	 I-32
 I-33	 I-34
 I-35	 I-36



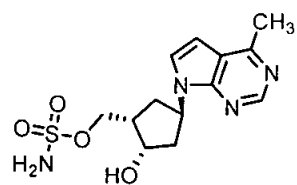
I-43



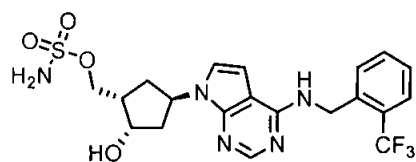
I-44



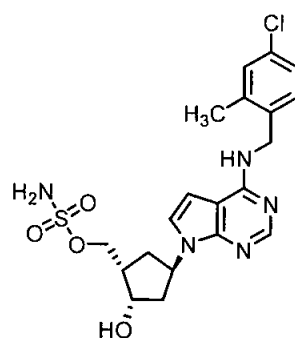
I-45



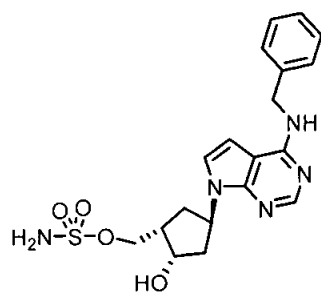
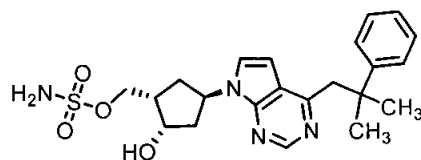
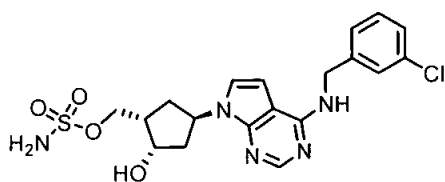
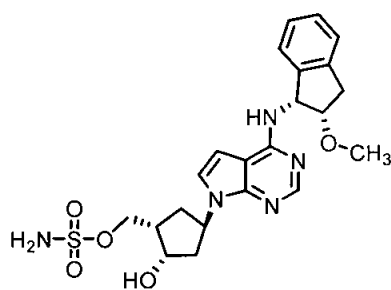
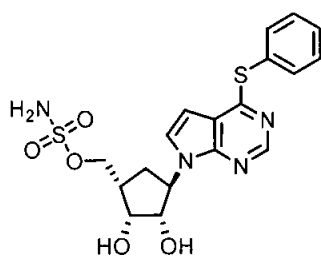
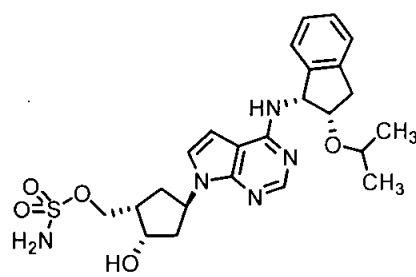
I-46

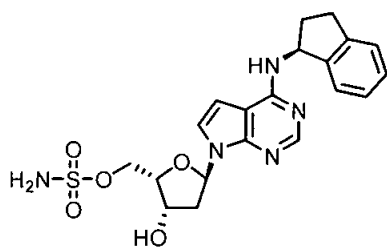
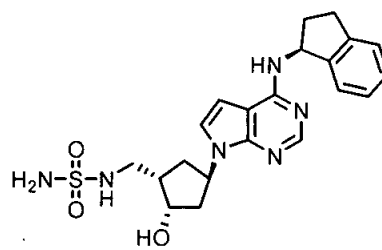
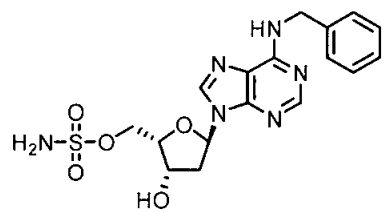
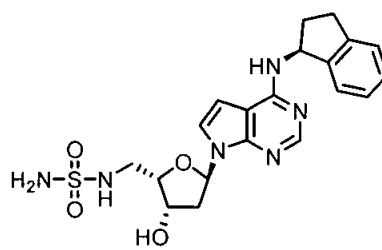
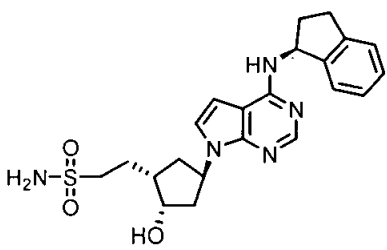
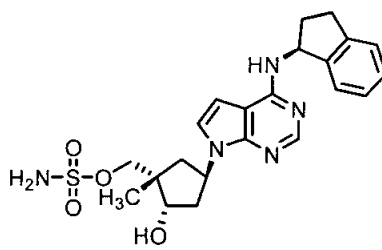


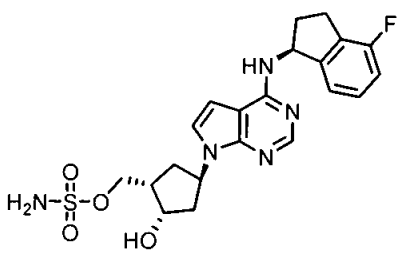
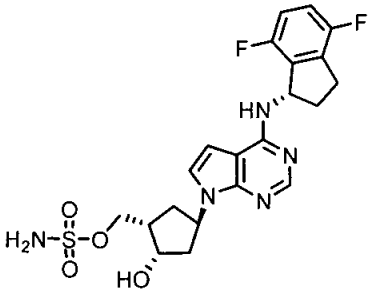
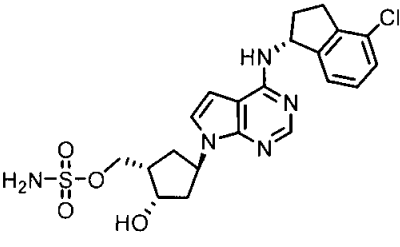
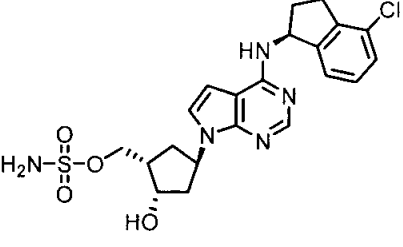
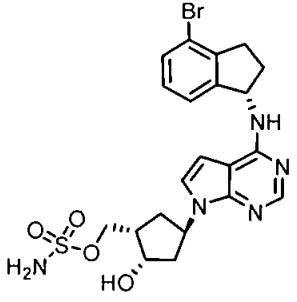
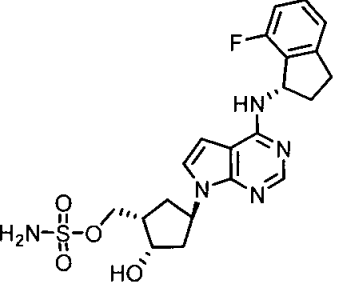
I-47

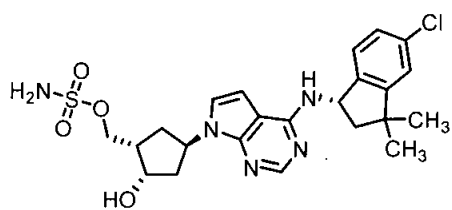


I-48

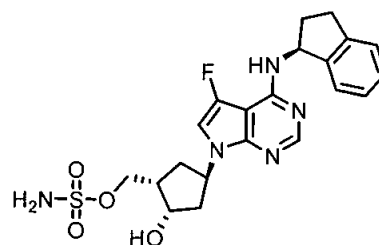
**I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54**

**I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60**

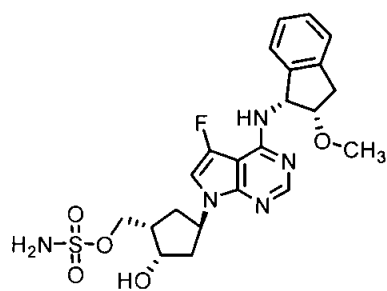
 I-61	 I-62
 I-63	 I-64
 I-65	 I-66



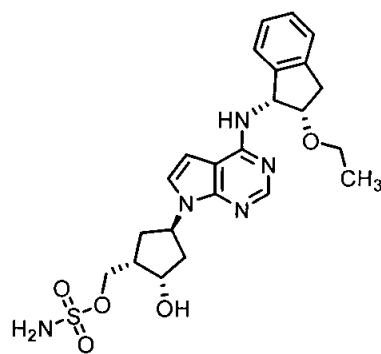
I-67



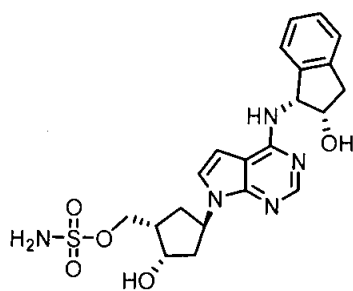
I-68



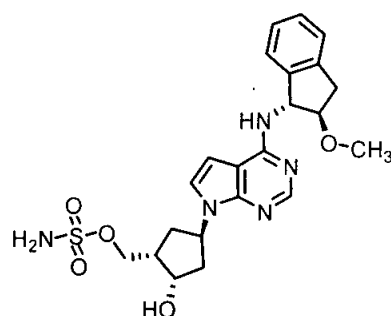
I-69



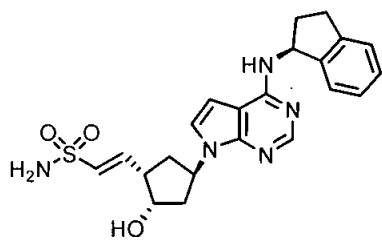
I-70



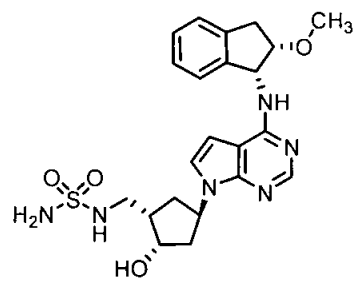
I-71



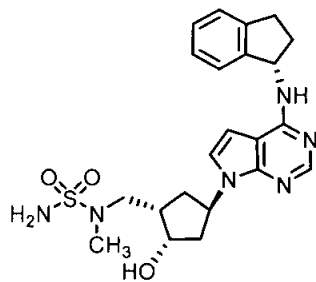
I-72



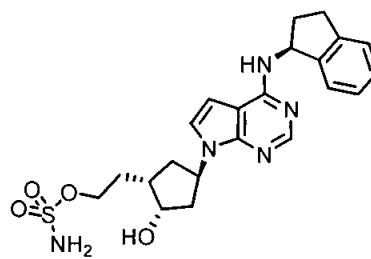
I-73



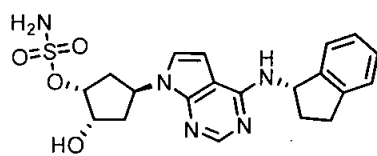
I-74



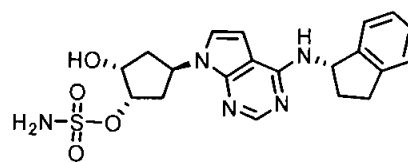
I-75



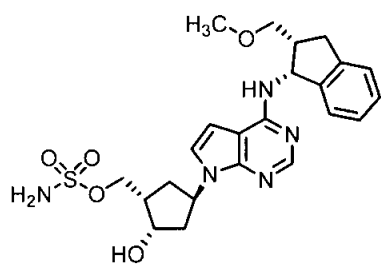
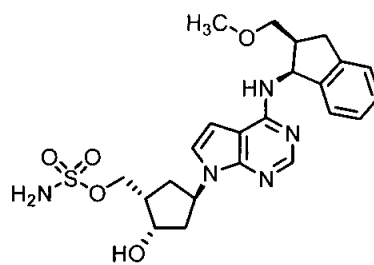
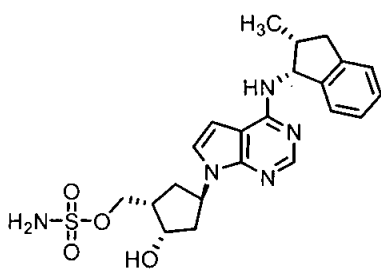
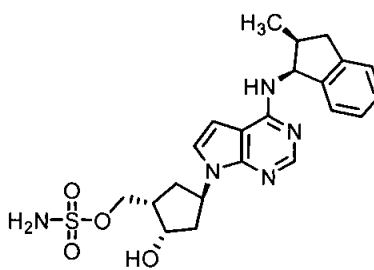
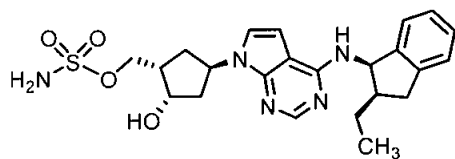
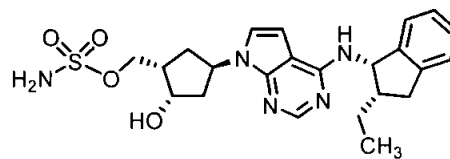
I-76

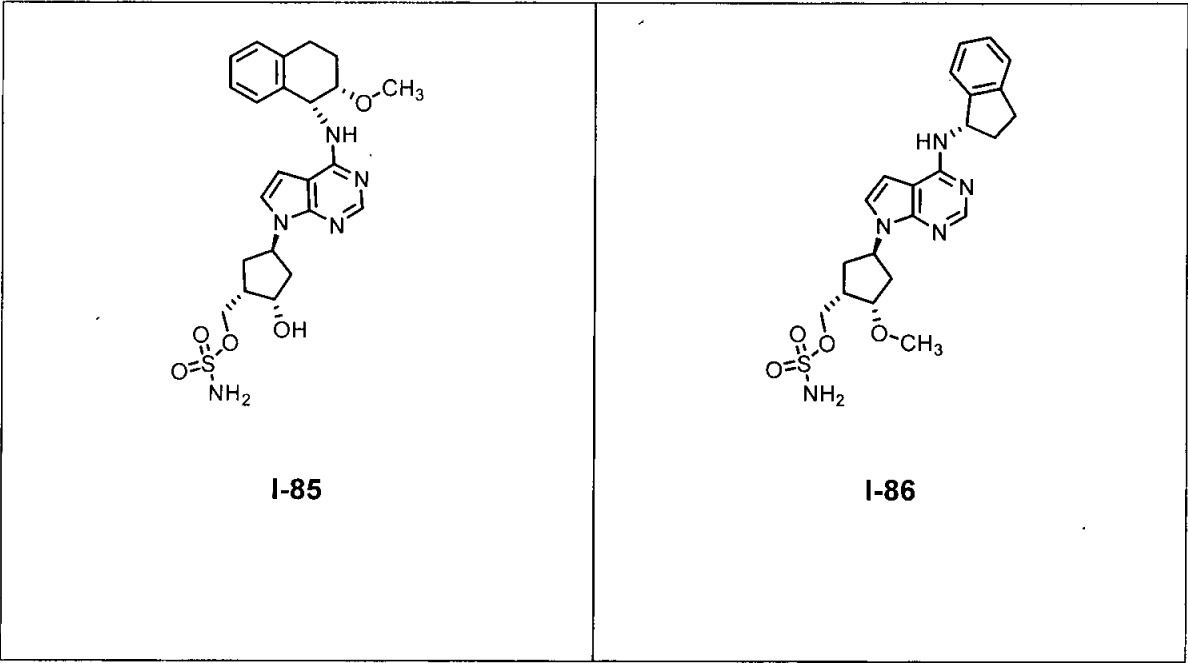


I-77



I-78

**I-79****I-80****I-81****I-82****I-83****I-84**



Los compuestos en la Tabla 1 anterior también se pueden identificar por medio de los siguientes nombres químicos:

	Nombre químico
I-1	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-2	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{2-(difluorometoxi)bencil]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-3	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-4	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1S)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-5	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo
I-6	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-7	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1R)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo

I-8	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[4-(trifluorometil)bencil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-9	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo
I-10	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[bencil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-11	Sulfamato de ((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo
I-12	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-13	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-14	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-15	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-16	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-17	Sulfamato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
I-18	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-19	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-20	Sulfamato de ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metilo
I-21	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo

I-22	Sulfamato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
I-23	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-24	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-25	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-26	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-27	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-28	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo
I-29	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-30	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo
I-31	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilamino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo
I-32	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo
I-33	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-34	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-35	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo

I-36	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-37	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo
I-38	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1-naftilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo
I-39	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-anilino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-40	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo
I-41	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-42	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[4-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-43	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(2-metoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo
I-44	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(5-etinil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-45	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo
I-46	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-47	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[2-(trifluorometil)bencil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-48	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo
I-49	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil}metilo

I-50	Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-metil-2-fenilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil]metilo
I-51	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-52	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-53	Sulfamato de {(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil]metilo
I-54	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-55	Sulfamato de ((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo
I-56	N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metil]sulfamida
I-57	Sulfamato de {(2S,3S,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il]metilo
I-58	N-[(2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metil]sulfamida
I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etansulfonamida
I-60	Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-1-metilciclopentil]metilo
I-61	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-62	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-63	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo

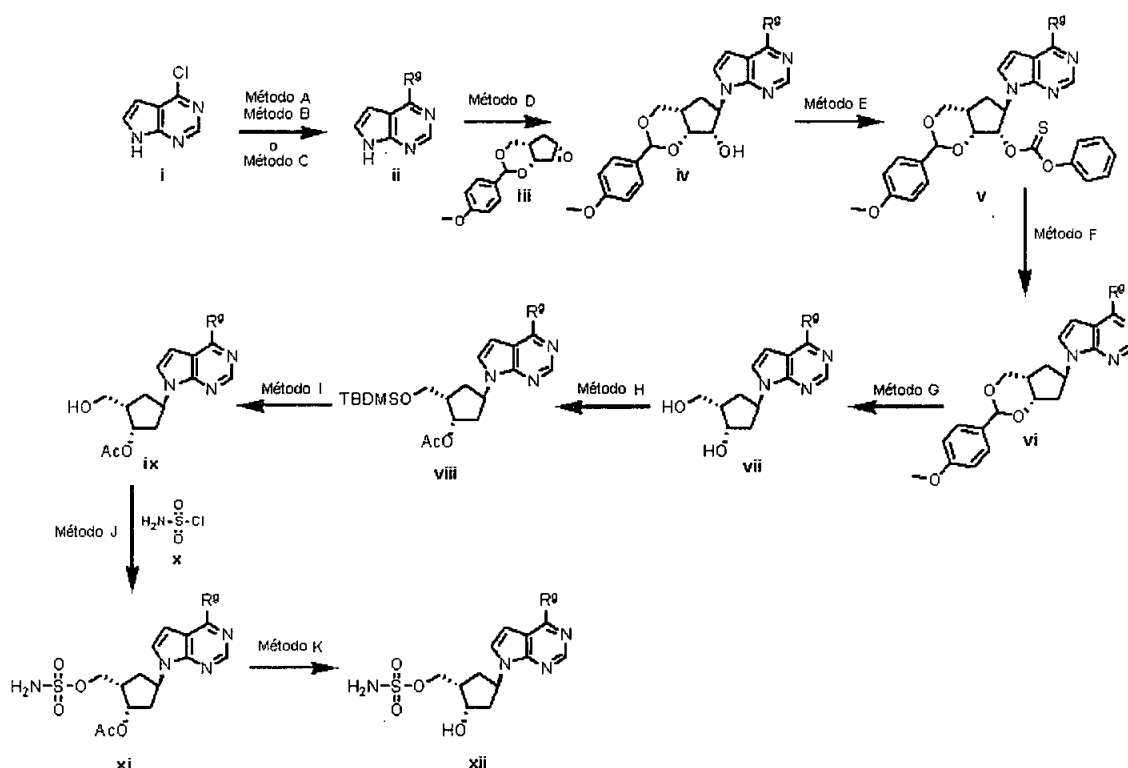
I-64	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo Sulfamato de
I-66	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-67	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo Sulfamato de
I-69	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(5-fluoro-4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-70	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2S)-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-71	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-72	Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-73	(E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)etilensulfonamida
I-74	N-[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil)sulfamida
I-75	N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil]-N-metilsulfamida
I-76	Sulfamato de 2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)etilo
I-77	Sulfamato de (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentilo

I-78	Sulfamato de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentilo
I-79	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-{[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-80	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-81	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-{[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-82	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-83	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-84	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-85	Sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-{[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-86	Sulfamato de ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-metox ciclopentil)metilo

Metodología general de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de métodos conocidos por los especialistas en el arte y/o por referencia a los esquemas indicados más
5 abajo y los ejemplos de síntesis que siguen. Las rutas de síntesis ilustrativas se establecen en los Esquemas 1-10 que figuran a continuación y en los Ejemplos.

Esquema 1: Ruta general para la síntesis de sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo 4-sustituido



El Esquema 1 anterior muestra una ruta general para preparar compuestos de la fórmula (I), en donde el Anillo A tiene la fórmula A-ii. Los especialistas en el arte reconocerán que los compuestos de la fórmula (I) en donde el Anillo A es distinto de A-ii se puede preparar por medio de la misma ruta general, comenzando con materiales de partida apropiados análogos a i.

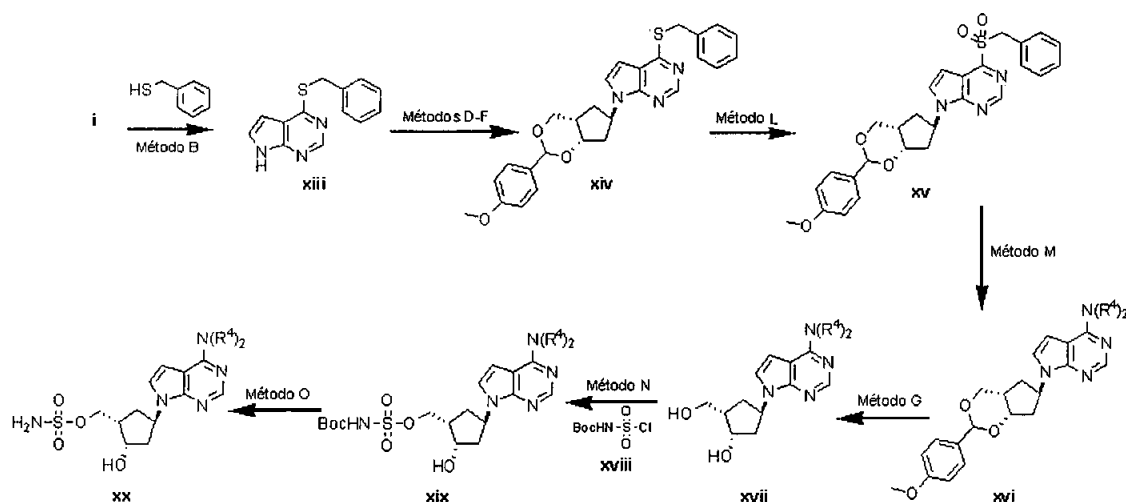
Los métodos para la síntesis de pirrolopirimidinas sustituidas con cloro como la fórmula i son conocidos (P. Reigan *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5247–5250; *J. Heterocyclic Chem.*, **1988**, 25, 1633–1639). Como se muestra en el Esquema 1, la conversión de los compuestos de la fórmula i en pirrolopirimidinas sustituidas se lleva a cabo por acoplamiento con las aminas o mercaptanos apropiadamente sustituidos (ver Patak, A. K.; Patak, V.; Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C., *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 273–276) a temperatura elevada en solventes próticos, tales como butanol o isopropanol, usando una base apropiada, tales como DIPEA o Et₃N (Método A). De modo alternativo, las pirrolopirimidinas i se pueden acoplar con un alcohol apropiadamente sustituido en H₂O en presencia de una base, tal como KOH, a temperaturas de reflujo (Método B). Los compuestos de la fórmula i también se pueden tratar con reactivos de Grignard en presencia de acetilacetato férrico en THF (Método C) para proveer pirrolopirimidinas sustituidas con carbono. Los compuestos iv se preparan a partir de ii por apertura del epóxido iii con una base apropiada, tales como NaH, LiHMDS o carbonato de

cesio, a temperaturas elevadas en DMF (Método D).

Para preparar los compuestos de la fórmula (I), en donde R^c y R^d son cada uno hidrógeno, se puede realizar en esta etapa una desoxigenación. Así, se efectúa la alquilación de compuestos de la fórmula iv para proveer xantatos v por tratamiento con 5 clorofeniltionocarbonato y una base apropiada, tal como DMAP, en DCM (Método E). La desoxigenación de compuestos de la fórmula v se logra por tratamiento con una fuente de radicales, tales como Bu₃SnH y un iniciador de radicales, tal como AIBN, en tolueno a reflujo (Método F). La posterior desprotección con un ácido acuoso, tal como AcOH (Método G), provee los compuestos de la fórmula vii.

10 El alcohol primario de los dioles de la fórmula vii se protege selectivamente, por ejemplo, con un grupo protector de sililo en masa tal como TBDMS. El posterior tratamiento con anhídrido acético da los alcoholes protegidos de la fórmula viii (Método H). La desprotección selectiva del alcohol primario usando un reactivo de fluoruro, tal como fluorhidrato de piridina, en un solvente básico, tal como piridina, provee compuestos de la fórmula ix (Método I). El 15 posterior tratamiento con clorosulfonamida x recién preparada da los penúltimos sulfamatos xi (Método J). La eliminación del acetato por tratamiento con una base, tal como amoníaco, en MeOH de acuerdo con el Método K da como resultado compuestos de la fórmula xii.

Esquema 2: Ruta alternativa para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-N-sustituidos

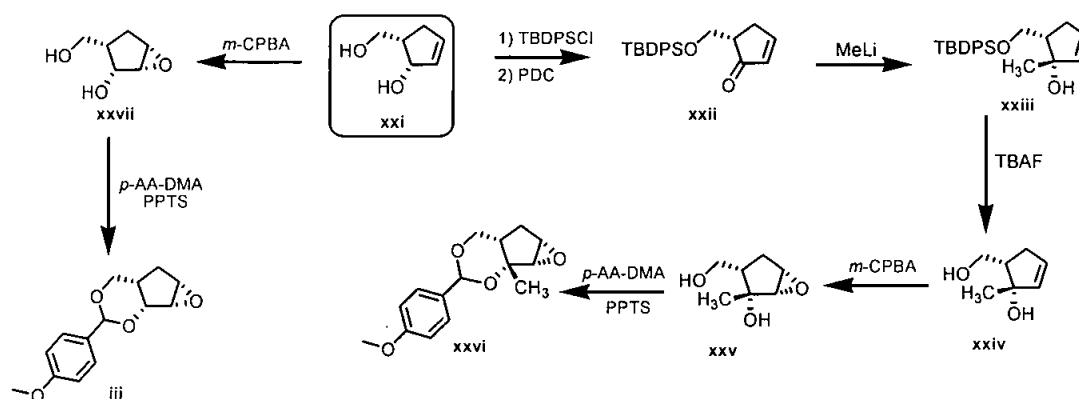


Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^9 es $-N(R^4)_2$ se puede preparar por medio de un procedimiento alternativo en donde una posterior etapa intermediaria que incorpora un grupo lábil tal como una sulfona se desplaza directamente por una amina sustituida. Como se muestra en el Esquema 2, el tratamiento de compuestos de la fórmula i con bencilmercaptano en las condiciones descritas en el Método B provee bencilsulfanilpirrolopirimidinas de la fórmula **xiii**. El posterior tratamiento con las condiciones destacadas en los Métodos D–F da compuestos de la fórmula **xiv**. Los compuestos **xiv** se hacen reaccionar con un agente oxidante, tal como *m*-CPBA, en DCM en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, para proveer sulfonas de la fórmula **xv** (Método L).

Los compuestos de la fórmula **xvi** se sintetizan luego por tratamiento de **xv** con una amina apropiadamente sustituida usando una base, tal como DIPEA, en un solvente prático de alto punto de ebullición, tal como EtOH, a temperaturas elevadas (Método M) similares a los procedimientos de la literatura (Lin, X.; Robins, M. J., *Organic Lett.* **2000**, 2, 3497–3499). La eliminación del grupo protector se efectúa de una manera análoga a la representada en el Esquema 1, usando el procedimiento descrito en el Método G, para dar dioles de la fórmula **xvii**. Los métodos para la síntesis de clorosulfonilcarbamato de *ter*-butilo **xviii** son conocidos (Hirayama *et al.*, *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1509–1523) y este reactivo se hace reaccionar selectivamente con el alcohol primario usando una base impedida, tal como 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina, en un solvente, tal como AcCN, para obtener Boc sulfamatos de la fórmula **xix** (Método N). La desprotección de TFA de acuerdo con el Método O da como resultado los

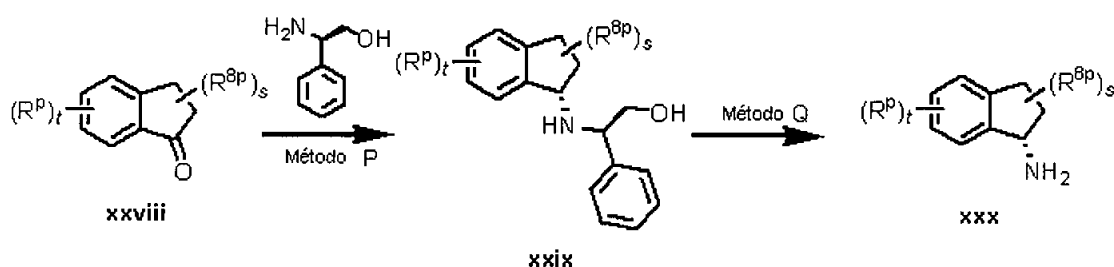
compuestos de la fórmula **xx**. La conversión de los compuestos **xv** en **xvi** tiene la ventaja potencial de ser viable para la síntesis de biblioteca de fases en solución.

Esquema 3: Síntesis de epóxidos sustituidos



- 5 Los métodos para la síntesis del alquenodiol **xxi** intermediario son conocidos (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2002**, 21, 65–72). Después del tratamiento con *m*-CPBA, el diol **xxi** se convierte en epoxidol **xxvii**. La posterior protección del diol usando dimetilacetal de *p*-anisaldehído provee el epóxido **iii**. De modo alternativo, la protección de TBDPS del alcohol primario de **xxi** seguido de la oxidación de PDC da la cetona α,β -insaturada **xxii**. La adición de MeLi a la cetona en Et₂O da alcohol terciario **xxiii** y el tratamiento con TBAF en THF provee diol **xxiv**. La epoxidación y la protección del diol da el epóxido **xxvi** sustituido protegido.

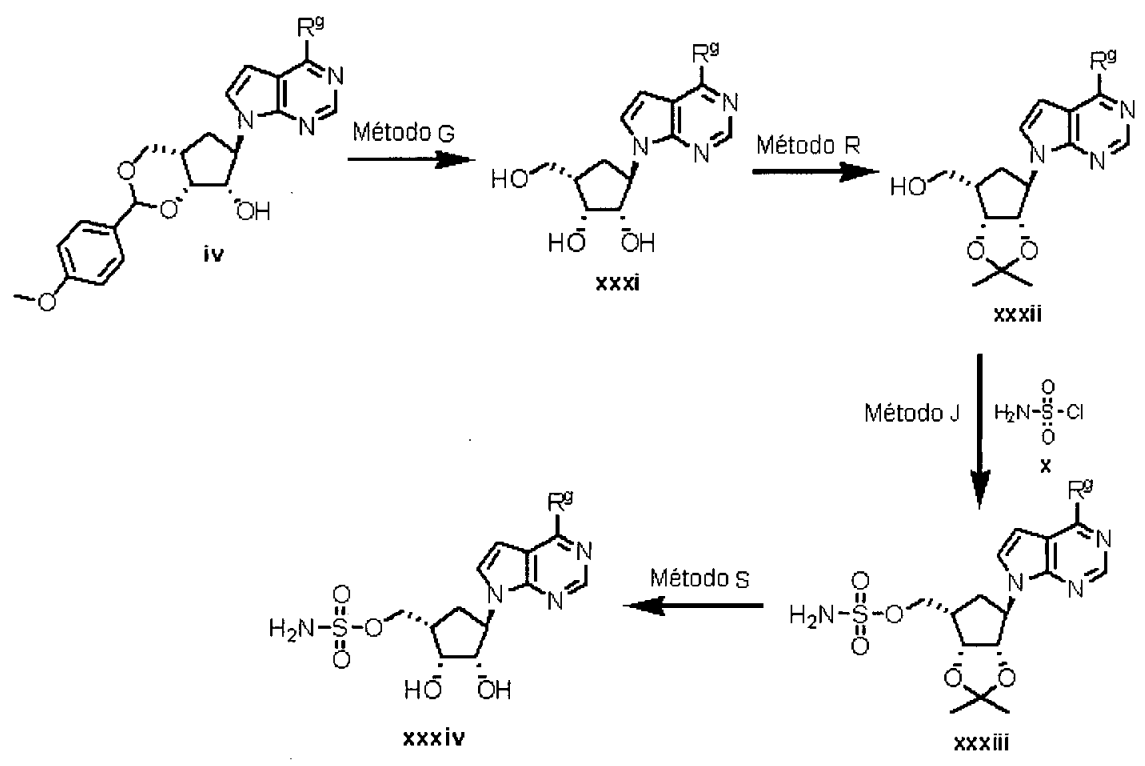
Esquema 4: Ruta general para la síntesis de aminoindanos sustituidos



- 15 Los aminoindanos usados para la preparación de compuestos de 4-aminoindanilo de la fórmula **xxx** son comercialmente asequibles o se preparan a través de los métodos de la literatura destacados en el Esquema 4. Las indanonas de la fórmula **xxviii** apropiadamente sustituidas se tratan con (*R*)-2-amino-2-feniletanol para proveer la imina intermediaria deseada. La posterior reacción con un agente de reducción apropiado, tal como borhidruro de sodio en presencia de AcOH, da aminoalcoholes de la fórmula **xxix** (Método P). El tratamiento con tetraacetato de plomo, seguido de reflujo en HCl, da aminoindanos de la fórmula **xxx**

(Método Q). Un especialista en el arte reconocerá que el uso de (S)-2-amino-2-feniletanol en el Método P se puede usar para obtener el enantiómero opuesto de indano xxx.

Esquema 5: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-sustituidos



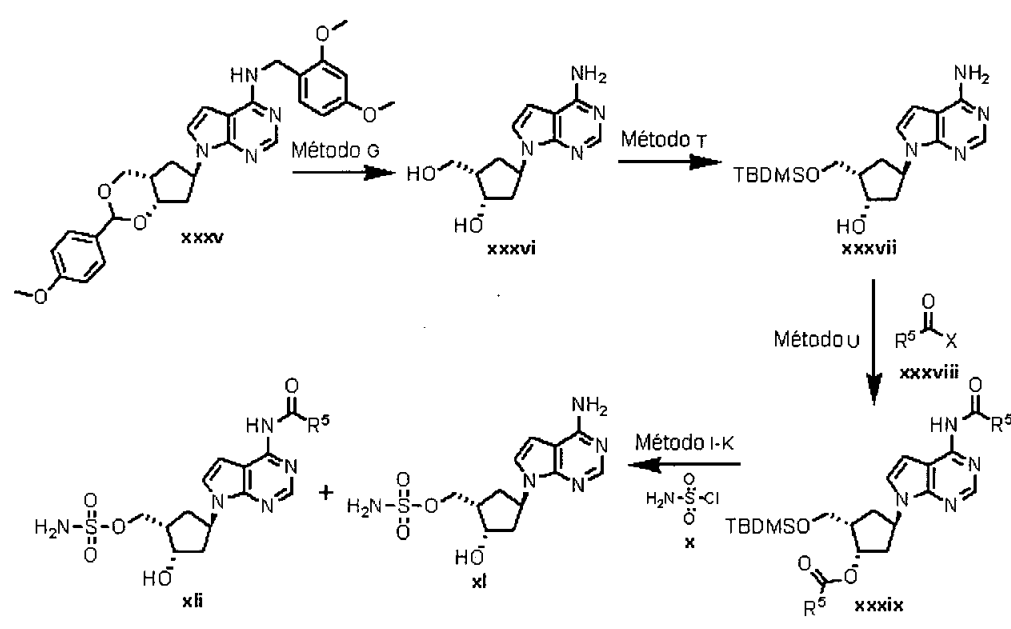
5

10

15

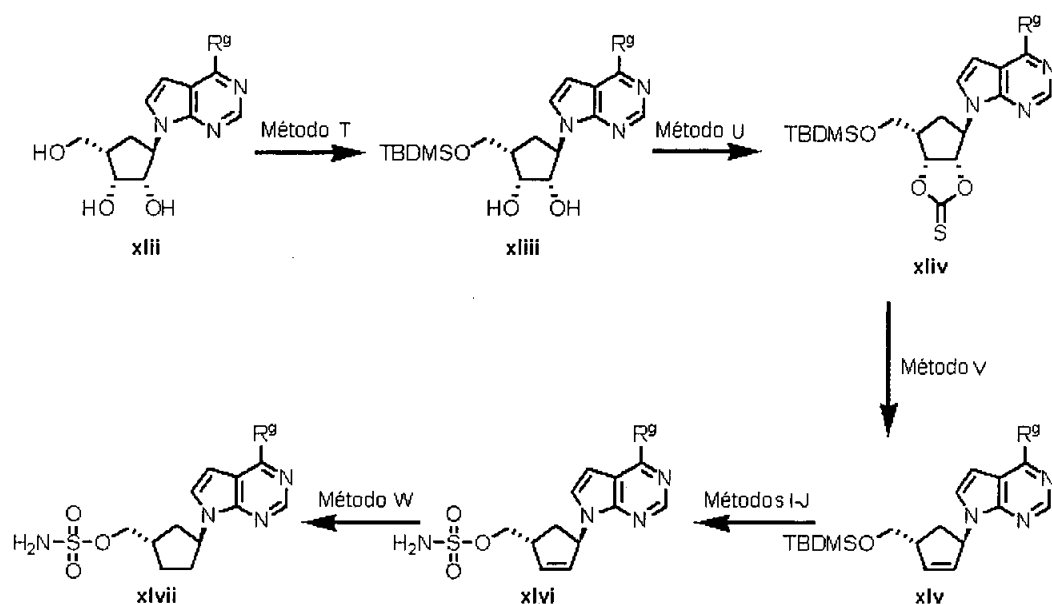
Los compuestos de la fórmula (I), en donde R^c es -OR⁵ se pueden preparar tal como se destaca en el Esquema 5. Así, los compuestos de la fórmula **iv**, tal como se prepararon en el Esquema 1, se convierten directamente en trioles de la fórmula **xxxi** (Método G). La protección de los dos alcoholes secundarios con 2,2-dimetoxipropano y un catalizador de ácido, tal como *p*-TSA monohidratado, en acetona da isopropilidenos **xxxii** (Método R). La posterior reacción con clorosulfonamida **x** por el Método J, tal como se describe en el Esquema 1, da sulfamatos de la fórmula **xxxiii**. La remoción del isopropilideno usando un ácido, tales como TFA, en presencia de agua da como resultado compuestos de la fórmula **xxxiv** (**II-C**), de acuerdo con el Método S. De modo alternativo, el triol **xxxi** se puede sulfamoilar selectivamente en el hidroxilo primario y desproteger como se describió en el Esquema 2, Métodos N-O para dar los compuestos de la fórmula **xxxiv**.

Esquema 6: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-amino- y 4-acilaminosustituidos



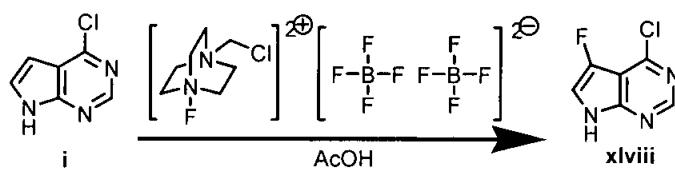
Los compuestos de la fórmula **xxxv** se preparan por medio de los métodos descritos en el Esquema 1. El tratamiento de las bencilaminas **xxxv** con un ácido acuoso como AcOH da aminas **xxxvi** (Método G). La protección selectiva del alcohol primario usando TBDMSCI y una base apropiada, tal como imidazol, en DMF da compuestos de la fórmula **xxxvii** (Método T). La bis-acilación se efectúa por tratamiento con un reactivo de acilación apropiadamente sustituido de la fórmula **xxxviii** ($X = Cl, OH, -OC(O)R^5$) y una base apropiada, tales como piridina, para obtener compuestos de la fórmula **xxxix** (Método U). El someter los compuestos **xxxix** a las condiciones descritas en los Métodos I-K da tanto los análogos totalmente desprotegidos **xli** como las amidas **xlii**.

Esquema 7: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-{7H-pirroló-[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-sustituidos



Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^a y R^c forman juntos un enlace y los compuestos de la fórmula (I) en donde cada uno de R^a – R^d es hidrógeno, se pueden preparar tal como se destaca en el Esquema 7. Los trioles de la fórmula xlii se preparan según el procedimiento en el Esquema 5. El alcohol primario se protege selectivamente para dar los dioles de la fórmula xliii (Método T), que luego se alquilan por 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un solvente apropiado, tal como DMF, para obtener dioxol-tionas xlv (Método U). El tratamiento con 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina en un solvente apropiado como THF da alquenos de la fórmula xlv (Método V), que se exponen a las condiciones subrayadas en los Métodos I–J para obtener sulfamatos xlv. La hidrogenación bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador como paladio sobre carbón en EtOAc da sulfamatos saturados de la fórmula xlvii (Método W).

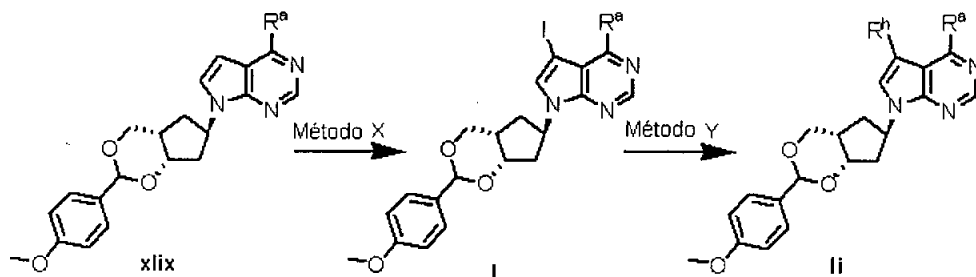
Esquema 8: Síntesis de 5-fluoro pirrolo[2,3-d]pirimidinas



Los compuestos de la fórmula (I) en donde R^k es distinto de hidrógeno, se preparan tal como se destaca en los Esquemas 8–9. La conversión de i en pirrolopirimidina de flúor y cloro xlviii se efectúa por tratamiento con Selectfluor™ (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano) y AcOH en AcCN. El compuesto xlviii se sustituye

luego con los sustituyentes apropiados de acuerdo con los Métodos A-C y se usa en compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 9: Ruta alternativa a los sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4,5-disustituidos

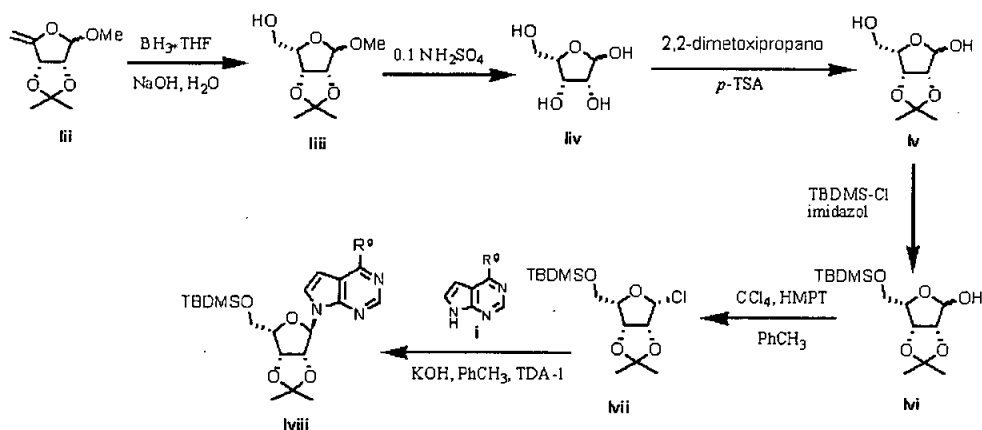


5

Los compuestos de la fórmula **xlix** se preparan tal como se indica en el Esquema 1 y se convierten en yoduro **I** por tratamiento con NIS (Método X). El yoduro **I** se puede convertir en compuestos de la fórmula **II** usando una variedad de condiciones de acoplamiento catalizadas con paladio, como el acoplamiento de Sonagashira (CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, DIPEA, R³C≡CH, Método Y). Según los métodos indicados en el Esquema 1, los compuestos de la fórmula **II** se convierten en los compuestos finales de la fórmula (I).

10

Esquema 10: Síntesis de sulfamatos de ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-(alquilamino)-7H-pirrololo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydrofurano-2-il)metilo

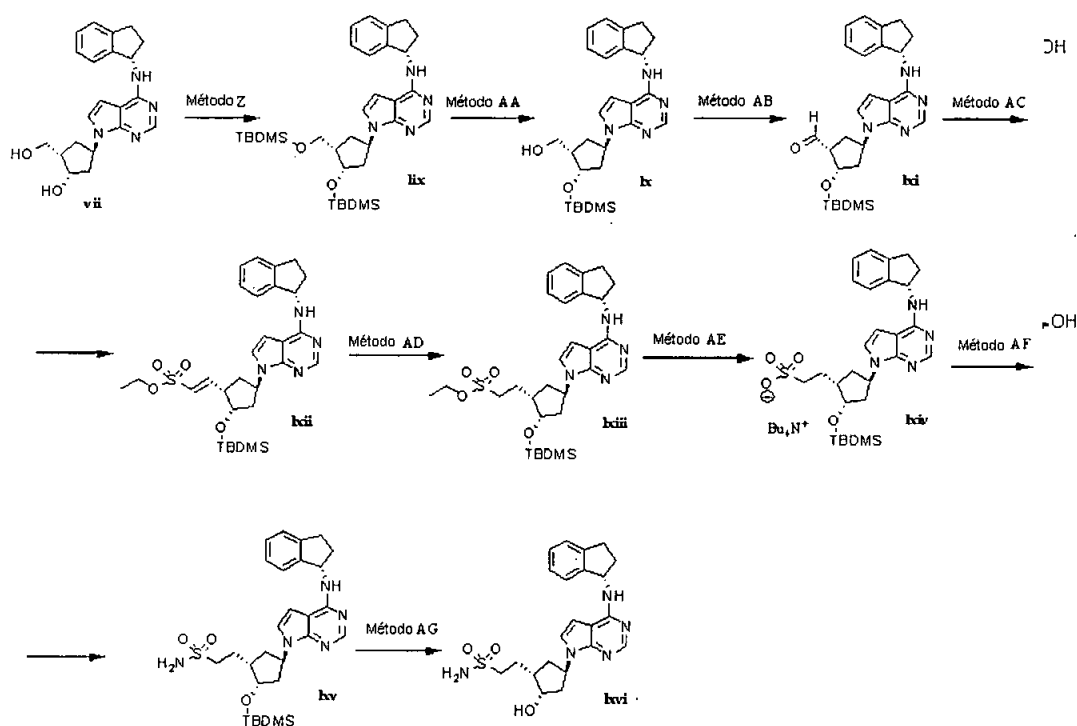


15

Los compuestos de la fórmula (I) en donde Y es -O- se pueden preparar a partir de los compuestos **Iviii**. La síntesis de los compuestos de la fórmula **Iviii** se informa en la literatura (Ugarkar, B. G.; Castellino, A. J.; DaRe, J. S.; Ramírez-Weinhouse, M.; Kopcho, J. J.; Rosengren, S.; Erion, M. D., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 4750-4760) y se destaca en el Esquema 10. Los métodos para la conversión de D-ribosa en **Iii** son conocidos (Inokawa, S.; Kitagawa,

H.; Seo, K.; Yoshida, H.; Ogata, T., *Carbohydr. Hydr. Res.*, **1973**, 30, 127–132). La hidroboración–oxidación usando complejo de borano–THF da **liii**, que se desprotege globalmente usando ácido sulfúrico. El tetraol **liv** se protege usando 2,2–dimetoxipropano y la posterior protección del alcohol primario usando TBDMS–Cl da alcohol **lvi**. La cloración selectiva usando CCl_4 y HMPT en tolueno da el enantiómero individual **lvii**. La glucosilación usando los compuestos de la fórmula **i** da intermediarios de la fórmula **lviii**, que luego se pueden elaborar como se describió en los Esquemas 1, 2 y 6 anteriores.

Esquema 11: Síntesis de 2–((1S,2S,4R)–4–4–[(1S)–2,3–dihidro–1H–inden–1–ilamino]–7H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–7–il–2–hidrox ciclopentil) etansulfonamida

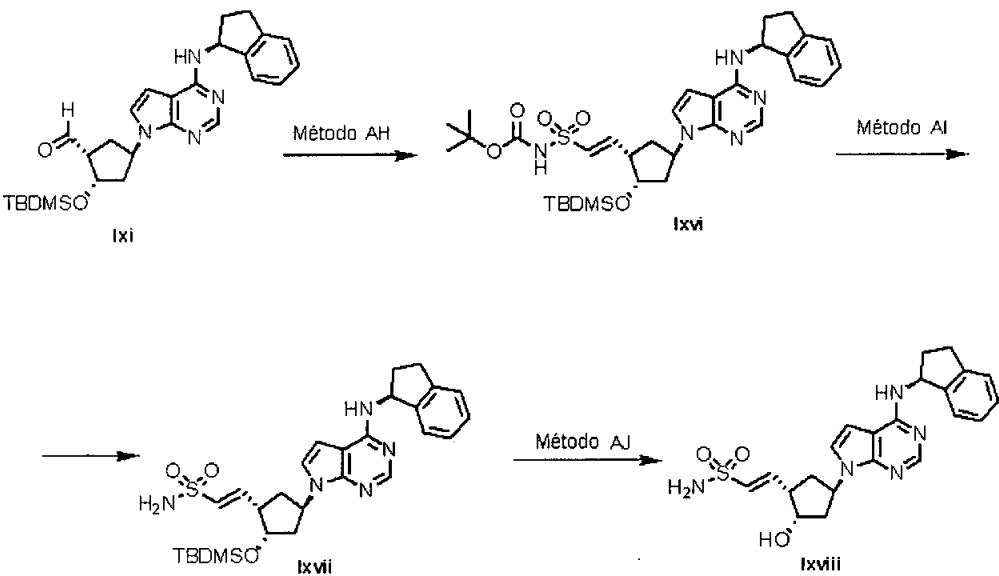


Los compuestos de la fórmula (**f**) en donde X es CH_2 se pueden preparar a partir de los compuestos **vii**. Como se muestra en el Esquema 11, el diol **vii** se protege como un bis–TBDMS éter **lix** usando TBDMS–Cl, base apropiada como trietilamina y 4–DMAP (Método Z). La desprotección selectiva del grupo TBDMS primario en **lx** se efectúa usando ácido acético acuoso a temperatura elevada (Método AA). El aldehído **lxi** se obtiene por oxidación del alcohol **lx** usando TPAP y un oxidante apropiado, tales como NMO (Método AB). El tratamiento de aldehído **lxi** con éster etílico del ácido (dietoxifosforil)–metansulfónico y $n\text{-BuLi}$ (Método AC) da alqueno **lxii**, que, a su vez, se reduce en sulfoniléster **lxiii** usando un agente de reducción

apropiado, tal como borhidruro de sodio en etanol (Método AD). La hidrólisis del primer éster usando TBAI en condiciones de microondas (Método AE) da ácido sulfónico **lxiv**, que se transforma en sulfonamida **lxv** protegida por medio de cloruro de sulfonilo intermrdiario (usando cloruro de tionilo y luego amoniáco en dioxano, Método AF). La desprotección de TBDMS

5 usando un reactivo apropiado, tal como TBAF en THF (Método AG), da sulfonamida **lxvi**.

Esquema 12: Síntesis de (E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)etilensulfonamida

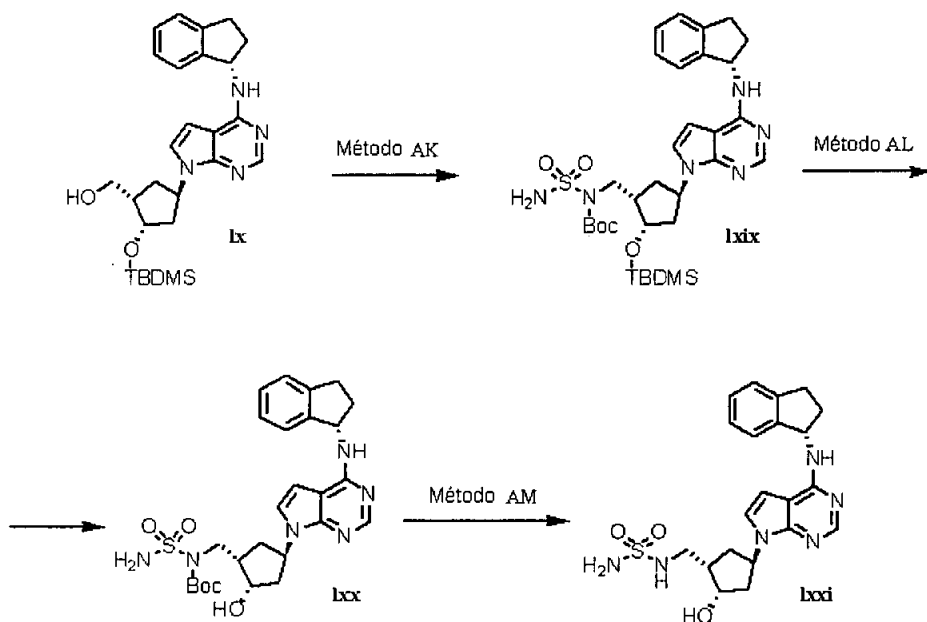


10

Los compuestos de la fórmula (*l*) en donde X es –CH= se pueden preparar a partir de los compuestos **lxi**. Como se muestra en el Esquema 12, se trata el {[(difenilfosforil)metil]sulfonil}carbamato de ter-butilo con *n*-BuLi y el reactivo formado se mezcla con aldehído **lxi** (Método AH) para dar vinilsulfonamida **lxvi** protegida. El grupo Boc se desprotege usando un ácido de Lewis apropiado, como ZnBr₂ (Método AI) para obtener **lxvii**. La desprotección final de un grupo TBDMS se lleva a cabo usando un reactivo apropiado, como TBAF en THF (Método AJ) para dar **lxviii**.

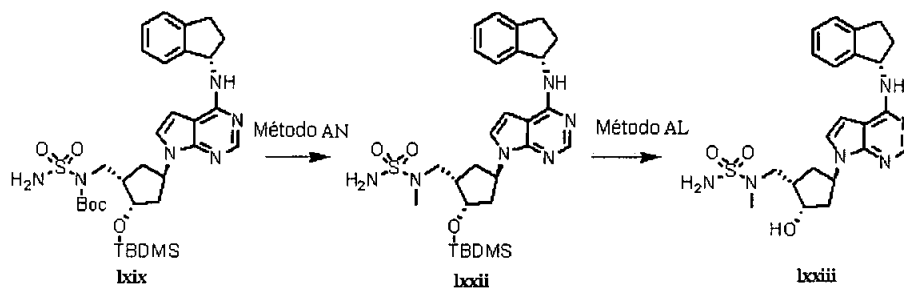
15

Esquema 13: Ruta general a las ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilsulfamidas 4-sustituidas



Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es NH se pueden preparar a partir de los compuestos **lx**. Como se muestra en el Esquema 13, el alcohol **lx** se trata con *N*-Boc-sulfonamida en las condiciones de Mitsunobu, tales como trietilfosfina y DEAD en acetato de etilo a temperatura elevada para obtener sulfamida **lxx** protegida (Método AK). El grupo TBDMS se desprotege usando un ácido apropiado, como HCl acuoso (Método AL) para obtener **lxxi**. La desprotección final de un grupo Boc se lleva cabo usando un reactivo apropiado, como TFA en cloruro de metileno (Método AM) para dar **lxxi**.

Esquema 14: Ruta general a ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-ciclopentil)metil *N*-metilsulfamidas 4-sustituidas

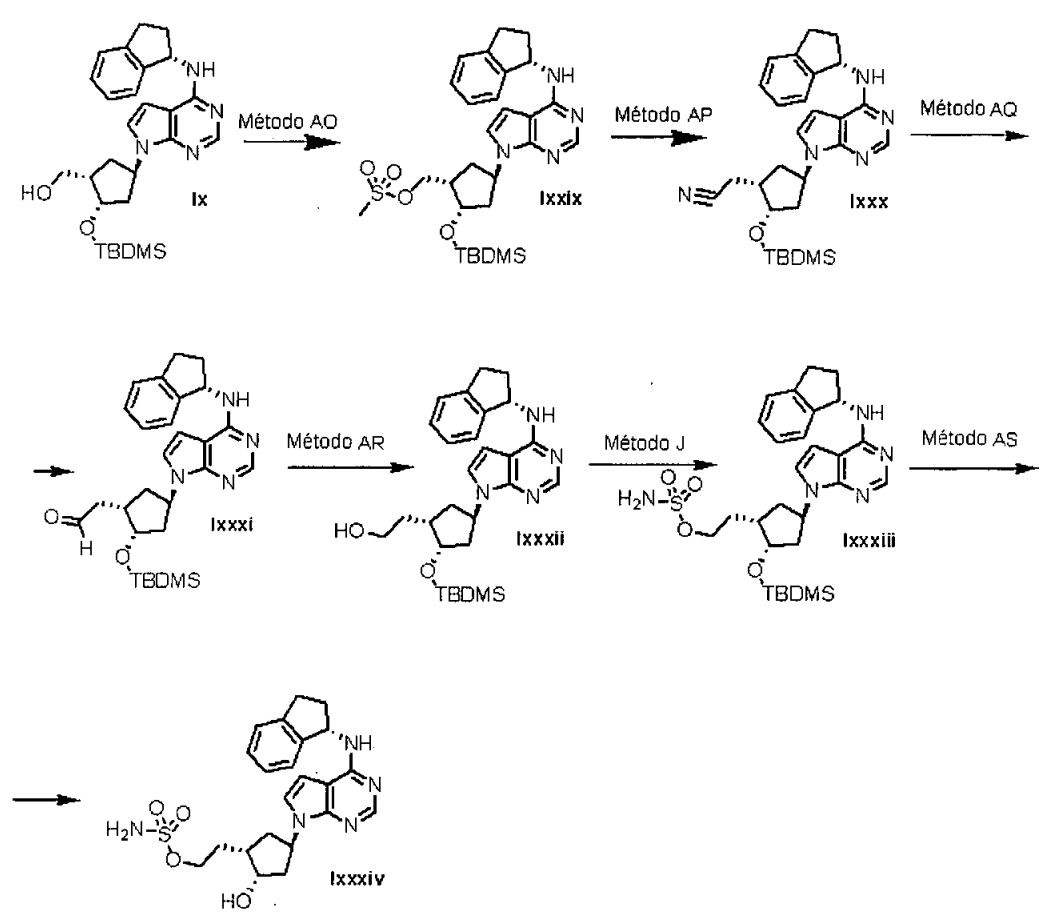


Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es $-N(CH_3)-$ se pueden preparar a partir de los compuestos **lxix**. Como se muestra en el Esquema 14, la sulfamida **lxix** se reduce con un agente apropiado, como $LiAlH_4$ en THF a temperatura elevada para obtener *N*-

metilsulfamida protegida **Ixxii** (Método AN). El grupo TBDMS se desprotege usando un ácido apropiado como HCl acuoso (Método AL) para obtener **Ixxiii**.

Esquema 15: Síntesis de metansulfonato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo

5



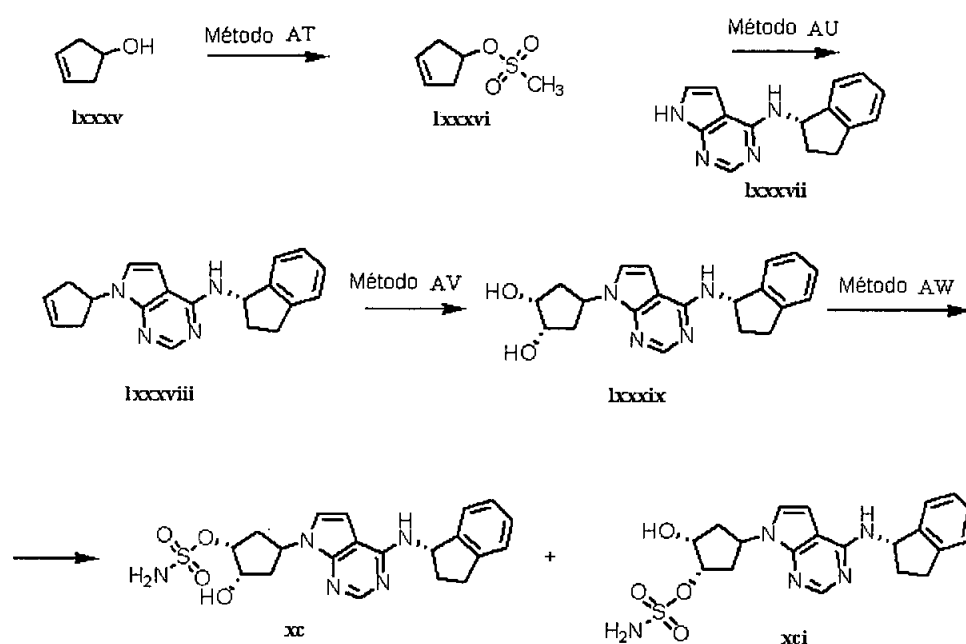
Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es O y $m = 2$ se pueden preparar a partir de los compuestos **Ix**. Como se muestra en el Esquema 15, el alcohol **Ix** se transforma en un grupo lábil apropiado, como mesilato **Ixxix**, usando cloruro de metansulfonilo y una base apropiada, como trietilamina en DCM (Método AO). El mesilato formado se desplaza con un grupo nitrilo usando un nucleófilo apropiado, como cianuro de sodio en DMSO a temperatura elevada (Método AP) para obtener nitrilo **Ixxx**, que se reduce en aldehído **Ixxxi** usando un agente de reducción apropiado, como DIBAL en DCM (Método AQ). La posterior reducción de **Ixxxi** usando un reactivo apropiado, como tetrahidrobórato de sodio en metanol da el alcohol **Ixxxi** (Método AR). El tratamiento de **Ixxxi** con un reactivo de sulfamatación, como

10

15

clorosulfonamida en acetonitrilo en presencia de una base apropiada, como trietilamina, da sulfamato **lxxxiii** protegido (Método J). La eliminación de TBDMS por tratamiento con un ácido como HF-piridina, en piridina/THF de acuerdo con el Método AS, da como resultado los compuestos de la fórmula **lxxxiv**.

5 **Esquema 16: Síntesis de la mezcla diastereomérica de sulfamato de (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentilo y sulfamato de (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentilo**

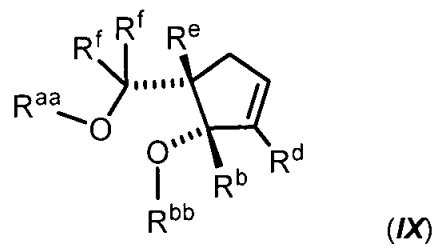


10

Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es O y $m = 0$ se pueden preparar a partir de 3-ciclopenten-1-ol (**lxxxv**). Como se muestra en el Esquema 16, el alcohol **lxxxv** se activa por transformación en un grupo lábil apropiado como mesilato **lxxxvi** usando cloruro de metansulfonilo y una base apropiada, tales como piridina y DMAP en DCM (Método AT). El tratamiento de mesilato **lxxxvi** con base **lxxxvii** en presencia de carbonato de cesio en DMF a temperatura elevada (Método AU) da **lxxxviii**. El tratamiento del alqueno **lxxxviii** con un agente de dihidroxilación quiral apropiado, como AD-mix- α (Sigma-Aldrich) en alcohol ter-butílico (Método AV) da diol **lxxxix**, que después de sulfamación con clorosulfonamida tal como se describe en el Método J, da una mezcla diastereomérica de los sulfamatos **xc** y **xc i** (Método

20 AW).

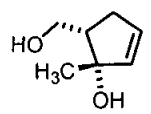
La invención también provee intermediarios sintéticos de utilidad para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). En una forma de realización, la invención provee un compuesto de la fórmula (IX):



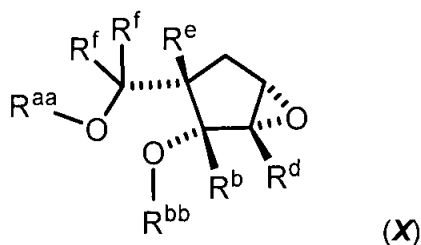
- 5 en donde:
- las configuraciones estereoquímicas representadas indican una estereoquímica absoluta;
- R^b es flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;
- R^{aa} y R^{bb} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo o R^{aa} y R^{bb} forman juntos un grupo protector de diol cíclico; y
- 10 las variables R^d, R^e y R^f tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

Tal como se usa en la presente, el término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo químico que i) reacciona con un grupo funcional hidroxilo de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable a las condiciones de reacción a las que se someterá el sustrato protegido; y iii) es eliminable de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional hidroxilo en condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Los grupos hidroxilo de 1,2- y 1,3-dioles pueden estar individualmente protegidos o se pueden proteger en conjunto con un grupo protector de diol cíclico. Ejemplos de grupos protectores apropiados de hidroxilo y grupos protectores de diol pueden hallarse en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons Inc., NY (1999).

En una forma de realización particular, el compuesto de la fórmula (VIII) está representado por la fórmula:



La invención también provee un compuesto de la fórmula (X):



en donde:

las configuraciones estereoquímicas representadas indican una estereoquímica absoluta;

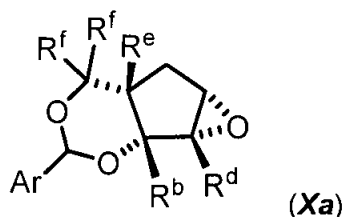
5 R^a es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

R^a y R^{bb} forman juntos un grupo protector de diol cíclico; y

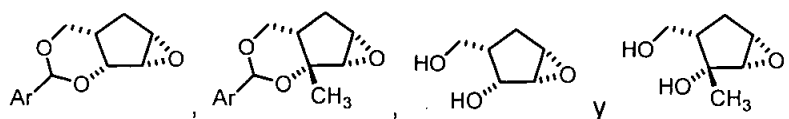
las variables R^b , R^d , R^e y R^f tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

10 En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (X) se caracteriza por la fórmula (Xa):



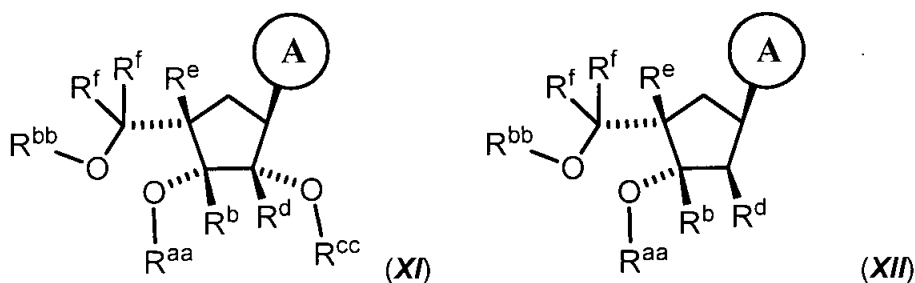
en donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, Ar es *para*-metoxi-fenilo.

15 En ciertas formas de realización particulares, el compuesto de la fórmula (Xa) está seleccionado del grupo que consiste en:



en donde Ar es como se describió con anterioridad para la fórmula (Xa).

20 La invención también provee un compuesto de la fórmula (XI) o de la fórmula (XII):

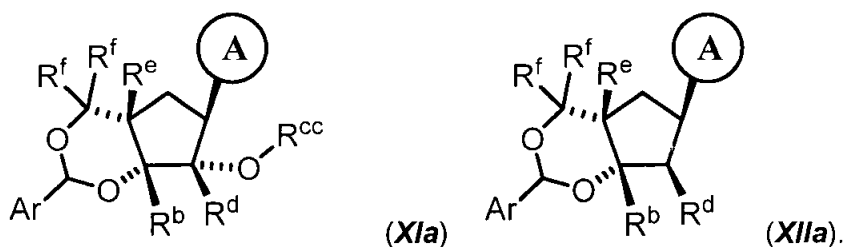


en donde:

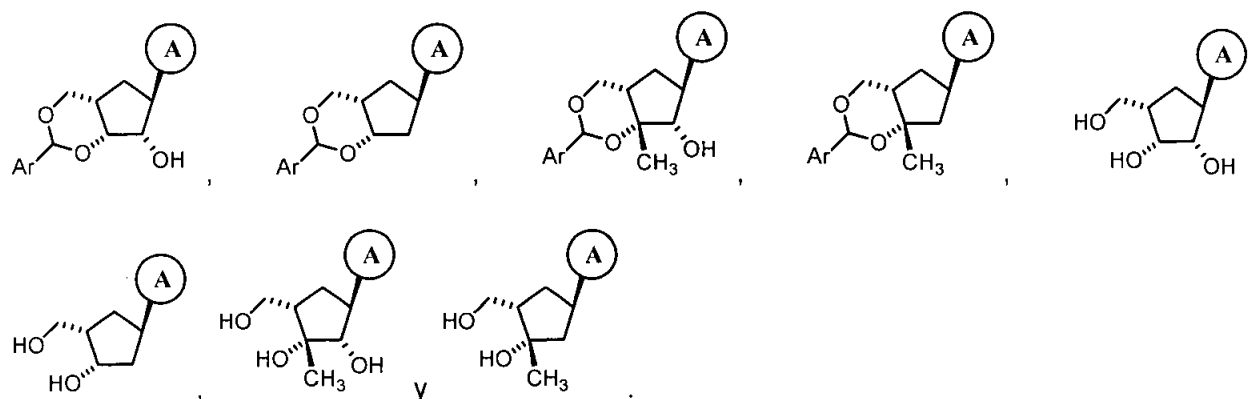
las configuraciones estereoquímicas representadas indican una estereoquímica absoluta;

- 5 R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y
- R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;
- R^{cc} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o
- R^{aa} y R^{bb} forman juntos un grupo protector de diol cíclico; o
- R^{aa} y R^{cc} forman juntos un grupo protector de diol cíclico; y
- 10 el Anillo **A** y las variables R^b , R^d , R^e y R^f tienen los valores y los valores preferidos descritos con anterioridad para la fórmula (I).

En algunas formas de realización, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIa) o (XIIa)

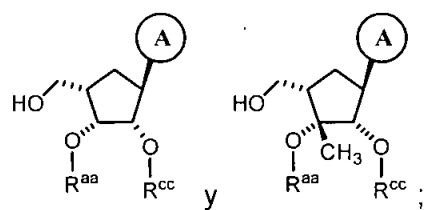


- 15 En determinadas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



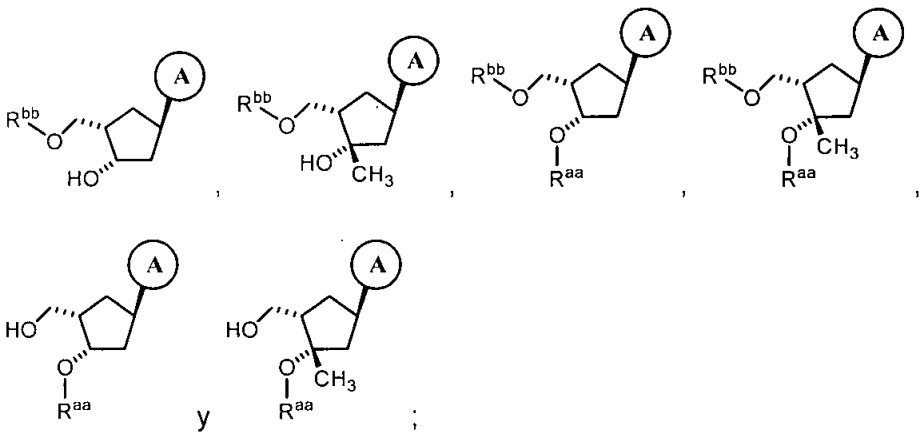
En otras formas de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del

grupo que consiste en:



en donde R^{aa} y R^{cc} son cada uno, de modo independiente, un grupo protector de hidroxilo o R^{aa} y R^{cc} forman juntos un grupo protector de diol cíclico.

5 En otras formas de realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



en donde R^{aa} y R^{bb} son cada uno, de modo independiente, un grupo protector de hidroxilo. En algunas formas de realización, R^{aa} y R^{bb} se seleccionan de modo de permitir una protección y desprotección selectivas. En determinadas formas de realización, R^{aa} es un grupo protector de acilo y R^{bb} es un grupo protector de sililo. En una forma de realización particular, R^{aa} es acetilo o acetilo sustituido y R^{bb} es *ter*-butildimetilsililo o *ter*-butildifenilsililo.

Usos de compuestos de la invención

5 Los compuestos de la presente invención son útiles inhibidores de la actividad de enzima E1. En particular, los compuestos están diseñados para ser inhibidores de NAE, UAE, y/o SAE. Por inhibidores se entiende incluir compuestos que reducen los efector promotores de enzima E1 en conjugación ubl con proteínas blanco (por ejemplo, reducción de ubiquitinación, neddilación, sumoilación), reducen las señales intracelulares mediadas por conjugación ubl, y/o reduce la proteólisis mediada por conjugación ubl (por ejemplo, inhibición de ubiquitinación dependiente de culina y proteólisis (por ejemplo, la vía de ubiquitina–proteasoma)). En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden analizar por su capacidad

para inhibir la enzima E1 *in vitro* o *in vivo*, o en células o modelos animales de acuerdo con métodos provistos con mayor detalle en la presente, o métodos conocidos en el arte. Los compuestos se pueden evaluar por su capacidad para ligar o mediar directamente la actividad de enzima E1. Alternativamente, la actividad de los compuestos se puede evaluar por ensayos
5 celulares indirectos, o ensayos de los efectos corriente abajo de la activación de E1 para evaluar la inhibición de los efectos corriente debajo de la inhibición de E1 (por ejemplo, inhibición de ubiquitinación dependiente de culina y proteólisis). Por ejemplo, se puede evaluar la actividad por detección de sustratos ubl-conjugados (por ejemplo, E2 ubl-conjugados, culinas neddiladas, sustratos ubiquitinados, sustratos sumoilados); detección es estabilización
10 de sustrato de proteína corriente abajo (por ejemplo, estabilización de p27, estabilización de I κ B); detección de inhibición de actividad UPP; detección de efectos corriente debajo de inhibición de proteína E1 y estabilización del sustrato (por ejemplo, ensayos de información, por ejemplo, ensayos de información NF κ B, ensayos de información p27). Los ensayos para evaluar las actividades se describen más adelante en la sección experimental sección y/o son
15 conocidos en el arte.

Una forma de realización de la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un portador farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que los compuestos de la presente invención se pueden derivar a grupos funcionales para proveer derivados profármacos
20 capaces de reconvertirse en los compuestos progenitores *in vivo*. Los ejemplos de dichos profármacos incluyen derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como metoximetilésteres, metiltiometilésteres, o pivaloiloximetilésteres derivados de un grupo hidroxilo del compuesto o un residuo carbamoilo derivado de un grupo amino del compuesto. Además, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los presentes
25 compuestos, similar a los metabólicamente hábiles ésteres o carbamatos capaces de producir los compuestos progenitores descritos en la presente *in vivo*, se encuentran en el alcance de la presente invención.

Si se utilizan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención en estas composiciones, las sales de preferencia derivan de ácidos y bases inorgánicos u
30 orgánicos. Para las revisiones de sales adecuadas, ver, por ejemplo, Berge et al, *J. Pharm. Sci.*

66:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Los ejemplos no limitantes de sales por adición ácida adecuada incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno, bisulfato, butirato, citrato, canforato, alcanforsulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las adecuadas sales por adición de base incluyen, sin limitación, sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y otros.

En algunas formas de realización, la invención se refiere a una sal por adición de ácido de un compuesto de fórmula I formado por protonación de un residuo básico en la molécula. En ciertas formas de realización, la invención se refiere a una sal de clorhidrato de un compuesto de la fórmula I.

En algunas otras formas de realización, la invención se refiere a una sal por adición de base de un compuesto de fórmula I formado por desprotonación del residuo sulfamato ($X = O$), el residuo sulfamida ($X = NH$), o el residuo sulfonamida ($X = CH_2$), según corresponde. En algunas de estas formas de realización, la invención se refiere a una sal de sodio o potasio de un compuesto de fórmula I.

Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruros, 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 tales 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 obtiene productos hidro- o liposolubles o dispersables.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente para referirse a

un material compatible con un sujeto receptor, de preferencia un mamífero, con mayor preferencia un humano, y es adecuado para proveer un agente activo al sitio blanco sin terminar la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si existen, asociados con el portador de preferencia son adecuados a un razonable relación riesgo/beneficio para el uso pretendido del agente activo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar por métodos bien conocidos en el arte tales como procesos convencionales de granulación, mezclado, disolución, encapsulado, liofilización o emulsificación, entre otros. Las composiciones se pueden producir de diversas formas, incluso gránulos, precipitados o particulados, polvos, incluso polvos secados por congelación, secados por rotación o secados por rociado, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones opcionalmente pueden contener estabilizadores, modificadores de pH, tensioactivos, agentes solubilizantes, modificadores de biodisponibilidad y sus combinaciones.

Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen, sin limitaciones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias buffer tales como fosfatos o carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados de vegetales, agua, sales o electrólitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de disodio hidrógeno, fosfato de hidrógeno potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

De acuerdo con una forma de realización de preferencia, las composiciones de la presente invención se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero, de preferencia un ser humano. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por rocío de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un reservorio implantado. El término "parenteral" tal como se usa en la presente, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional y

intracraneal. De preferencia, las composiciones se administran por vía oral, intravenosa, o subcutánea. Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para tener corta acción, liberación rápida, o acción prolongada. Además, los compuestos se pueden administrar en forma local más que sistémica, tales como administración (por ejemplo, por inyección) en un
5 sitio de tumor.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas mediante un líquido, tal como, sin limitaciones, un aceite, agua, un alcohol, y sus combinaciones. Se pueden incluir agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas. Se pueden agregar agentes tensioactivos, agentes de suspensión o agentes emulsificantes
10 farmacéuticamente adecuados para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como sin limitaciones, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación de suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato isopropílico, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones de
15 suspensión pueden incluir alcoholes, tales como, sin limitaciones, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. También se pueden usar éteres, tales como sin limitaciones, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y vaselina; y el agua también se puede usar en formulaciones de suspensión.

Las formas inyectables estériles de composiciones de la presente invención pueden ser
20 suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte mediante agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden
25 emplear se cuentan agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluso mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos en la preparación de inyectables, tales como aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales
30 como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas

soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga, tales como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares de uso común en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluso emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensioactivos comúnmente usados, tales como

5 Tweens, Spans y otros agentes emulsificantes o mejoradores de la biodisponibilidad que son de uso común en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, o de otro tipo farmacéuticamente aceptables también se pueden usar con los fines de la formulación. Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección tales como inyección por bolo o infusión continua. Una forma de dosificación para inyección puede estar en

10 ampollas o en recipientes de dosis múltiples.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en una forma de dosificación oralmente aceptable incluso, sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsificantes y de suspensión. Si

15 se desea, también se pueden agregar agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores de uso común incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, generalmente también se agregan. Las cubiertas se pueden usar con diversos fines; por

20 ejemplo, para enmascarar el sabor, para afectar el sitio de disolución o absorción, o para prolongar la acción del fármaco. Las cubiertas se pueden aplicar a un comprimido o a partículas granuladas para usar en una cápsula.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar al

25 mezclar el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y en consecuencia se funde en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando el blanco del tratamiento incluye áreas u

30 órganos de fácil acceso por aplicación tópica, incluso enfermedades del ojo, la piel, o el tracto

intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan con facilidad para cada una de estas zonas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver con anterioridad) o en una adecuada formulación de enema. También se pueden usar parches tópicos transdérmicos. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, sin limitaciones, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina líquida, propilenglicol, polioxietileno, compuesto polioxipropileno, cera emulsificante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una adecuada loción o crema que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, sin limitaciones, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, ceras de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución fisiológica isotónica, con pH ajustado, o, de preferencia, como soluciones en solución fisiológica isotónica estéril, con pH ajustado, con o sin un conservador tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos se pueden formular composiciones farmacéuticas en un ungüento tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución fisiológica, empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes convencionales solubilizantes o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas relacionadas con trastornos tales como los descritos en la presente (por ejemplo, trastornos de proliferación, por ejemplo, cánceres, inflamaciones, trastornos neurodegenerativos). De preferencia, la composición se formula para la administración a un paciente que padece o está en riesgo de padecer una recurrencia del relevante trastorno

tratado. El término "paciente", tal como se usa en la presente, significa un animal, de preferencia un mamífero, con mayor preferencia un humano. Las composiciones farmacéuticas de preferencia de la invención son las formuladas para administración oral, intravenosa, o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las anteriores formas de dosificación que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención están bien dentro de los límites de la experimentación de rutina y en consecuencia, bien dentro del alcance de la presente invención. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica de la invención también puede comprender otro agente terapéutico. De preferencia, dicho otro agente terapéutico es uno normalmente administrado a pacientes con el trastorno, enfermedades o condición tratada.

Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una cantidad de compuesto o composición suficiente, tras la administración de una dosis única o múltiple, para causar una disminución detectable en la actividad de enzima E1 y/o la severidad del trastorno o estado de enfermedad tratado. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" también se pretende incluir una cantidad suficiente para tratar una célula, prolongar o prevenir el avance del trastorno o estado de enfermedad tratado (por ejemplo, prevenir el crecimiento tumoral adicional de un cáncer, prevenir respuesta inflamatoria adicional), aliviar, reducir, disminuir, o mejorar los síntomas de un sujeto de un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. La cantidad de inhibidor de enzima E1 requerida dependerá del compuesto particular de la composición dada, el tipo de trastorno tratado, la vía de administración, y le periodo requerido para tratar el trastorno. También se debe entender que un régimen específico de dosificación y tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de diversos factores, incluso la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del paciente, el momento de administración, la tasa de excreción, las combinaciones farmacológicas, el criterio del médico a cargo, y la severidad de la enfermedad particular tratada. En ciertos aspectos en los cuales se administra el inhibidor en combinación con otro agente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de la presente invención generalmente no será superior a la cantidad que normalmente se administra en una composición que comprende el agente terapéutico como único agente activo. De preferencia, la cantidad de agente terapéutico adicional variará de del aproximadamente el 50% a

aproximadamente el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéutico activo.

Una forma de realización de la invención se refiere a un método para inhibir o disminuir la actividad de enzima E1 en una muestra que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto de la presente invención, o composición que comprende un compuesto de la invención. La muestra, tal como se usa en la presente, incluye, sin limitación, la muestra que comprende enzima E1 purificada o parcialmente purificada, células cultivadas o extractos de cultivos celulares; células de biopsia o fluidos obtenidos de un mamífero, o sus extracto; y fluidos corporales (por ejemplo, sangre, suero, saliva, orina, heces, semen, lágrimas) o sus extracto. La inhibición de actividad de enzima E1 en una muestra se puede realizar *in vitro* o *in vivo*, *in cellulo*, o *in situ*.

En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar un paciente que padece un trastorno, un síntoma de un trastorno, en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno, comprende administrar al paciente un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Tratar puede significar curar, cicatrizar, aliviar, reducir, alterar, remediar, disminuir, paliar, mejorar o afectar el trastorno, los síntomas del trastorno o la predisposición al trastorno. Sin pretender estar ligado a la teoría, por tratar se cree causar la inhibición de crecimiento, ablación, o muerte de una célula o tejido *in vitro* o *in vivo*, o de otro modo reducir la capacidad de una célula o tejido (por ejemplo, una célula aberrante, un tejido enfermo) para mediar un trastorno, por ejemplo, un trastorno tal como se describe en la presente (por ejemplo, un trastorno proliferativo, por ejemplo, cáncer, trastorno inflamatorio). Tal como se usa en la presente, "inhibir el crecimiento" o "inhibición de crecimiento" de una célula o tejido (por ejemplo, una célula proliferativa, tejido tumoral) se refiere a enlentecer, interrumpir, detener o frenar su crecimiento y metástasis y no necesariamente indica total eliminación del crecimiento.

Las aplicaciones de enfermedad incluyen los trastornos en los cuales la inhibición de actividad de enzima E1 deteriora la supervivencia y/o expansión de células o tejidos enfermos (por ejemplo, las células son sensibles a inhibición de E1; la inhibición de la actividad de E1 altera los mecanismos de enfermedad; la reducción de actividad de E1 estabiliza proteínas que son inhibidoras de los mecanismos de enfermedad; la reducción de actividad de E1 da por

resultado inhibición de proteínas que son activadores de los mecanismos de enfermedad). Las aplicaciones de enfermedad también pretenden incluir cualquier trastorno, enfermedad o condición patológica que requiere efectiva actividad de culina y/o de ubiquitinación, en donde la actividad se puede regular por disminución de la actividad de enzima E1 (por ejemplo, actividad de NAE, UAE).

Por ejemplo, los métodos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos que incluyen proliferación celular, que incluyen, sin limitaciones, trastornos que requieren una efectiva ubiquitinación dependiente de culina y la vía de proteólisis (por ejemplo, la vía de proteasoma de ubiquitina) para el mantenimiento y/o la progresión del estado de enfermedad.

Los métodos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (por ejemplo, activación de NF κ B, activación de p27^{Kip}, activación de p21^{WAF/CIP1}, activación de p53) reguladas por la actividad de E1 (por ejemplo, actividad de NAE, actividad de UAE, actividad de SAE). Los trastornos relevantes incluyen trastornos proliferativos, más notablemente cánceres y trastornos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), osteoartritis, dermatosis (por ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis); trastornos vasculares proliferativos (por ejemplo, aterosclerosis, reestenosis) enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, rechazo de tejido y órgano)); además de inflamación asociada con infección (por ejemplo, respuestas inmunes), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la neurona motora, dolor neuropático, trastornos por repetición de triplete, astrocitoma, y neurodegeneración como consecuencia de enfermedad hepática alcohólica), lesión isquémica (por ejemplo, accidente cerebrovascular), y caquexia (por ejemplo, degradación acelerada de la proteína muscular que acompaña a diversos estados fisiológicos y patológicos, (por ejemplo, lesión nerviosa, ayuno, fiebre, acidosis, infección por HIV, cáncer, y ciertas endocrinopatías)).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer. Tal como se usa en la presente, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por proliferación celular incontrolada o desregulada, disminución de la diferenciación celular, inadecuada capacidad para invadir el tejido circundante, y/o capacidad para establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término

“cáncer” incluye, sin limitaciones, tumores sólidos y tumores hematógenos. El término “cáncer” abarca enfermedades de la piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. El término “cáncer” también abarca cánceres primarios y metastáticos.

En algunas formas de realización, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos no
5 limitantes de tumores sólidos que se pueden tratar por los métodos de la invención incluyen cáncer de páncreas; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluso cáncer de mama metastático; cáncer de próstata, incluso cáncer de próstata dependiente de andrógeno e independiente de andrógeno; cáncer renal, incluso, por ejemplo, carcinoma metastático de
10 células renales; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluso, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquioalveolar (BAC), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, incluso, por ejemplo, cáncer peritoneal epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, incluso, por ejemplo, carcinoma de células pavimentosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluso tumores metastáticos neuroendocrinos; tumores
15 cerebrales, incluso, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto, y astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer de hueso; y sarcoma de tejido blandos.

En algunas otras formas de realización, el cáncer es una enfermedad maligna hematológica. Los ejemplos no limitantes de enfermedad maligna hematológica incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), incluso CML acelerada y
20 CML de fase de blasto (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), incluso linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), incluso anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos anulares (RARS), (anemia refractaria con
25 exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas formas de realización, el compuesto o composición de la invención se usa para tratar un paciente que padece o en riesgo de padecer o experimentar una recurrencia en un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer
30 de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, y cáncer de páncreas. En

ciertas formas de realización de preferencia, el cáncer se selecciona del grupo de cánceres de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y un cáncer hematológico.

Según el trastorno o condición patológica particular a tratar, en algunas formas de realización, el inhibidor de enzima E1 de la invención se administra en conjunción con otros agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional es uno normalmente administrado a pacientes con el trastorno o condición patológica tratada. Tal como se usa en la presente, agentes terapéuticos adicionales normalmente administrados para tratar un trastorno o condición patológica particular se denominan "apropiados para el trastorno o condición patológica tratada."

El inhibidor de E1 de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una forma de dosificación unitaria o como forma de dosificación separada. Cuando se administra en una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, al mismo tiempo, o después del tiempo de administración del inhibidor E1 de la invención.

En algunas formas de realización, el inhibidor de enzima E1 de la invención se administra en conjunción con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia apropiada para el tratamiento de trastornos proliferativos y cáncer. Los ejemplos no limitantes de agentes citotóxicos adecuados para el uso en combinación con el inhibidor de enzima E1 de la invención incluye: antimetabolitos, que incluyen, por ejemplo, capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, y metotrexato; inhibidores de topoisomerasa, incluso, por ejemplo, etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecano, irinotecano, doxorrubicina, y daunorrubicina; alcaloides de vinca, incluso, por ejemplo, vincristina y vinblastina; taxanos, incluso, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, incluso, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; antibióticos, incluso, por ejemplo, actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorubicina, idarrubicina, doxorrubicina y doxorrubicina liposomal pegilada; agentes alquilantes tales como melfalano, clorambucilo, busulfano, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, y ciclofosfamida; incluso, por ejemplo, CC-5013 y CC-4047; inhibidores de proteínatiroquina, incluso, por ejemplo, mesilato de imatinib y gefitinib; inhibidores de

proteasoma, incluso, por ejemplo, bortezomib, talidomida y análogos relacionados; anticuerpos, incluso, por ejemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

Otros ejemplos de agentes de inhibidores de la invención que se pueden combinar
5 incluyen agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores y inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetilmicofenolato, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexata, y sulfasalazina; agentes
10 antibacterianos y antivirales; y agentes para tratamiento de Alzheimer tales como donepezilo, galantamina, memantina y rivastigmina.

A fin de que la presente invención se comprenda mejor, se establecen los siguientes ejemplos de preparación y de prueba. Estos ejemplos solo tienen fines ilustrativos y de ningún modo se deben interpretar como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

15	<u>Abreviaturas</u>	
	AA	acetato de amonio
	AcOH	ácido acético
	AcCN	acetonitrilo
	AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
20	Boc	ter-butoxicarbonilp
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
25	DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
30	h	horas

	KO- <i>t</i> -Bu	ter-butóxido de potasio
	LC/MS	espectro de masa de cromatografía líquida
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
5	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	min	minutos
	MS	espectro de masa
	MWI	irradiación por microondas
10	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	NMO	<i>N</i> -metilmorfolin- <i>N</i> -óxido
	ta	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
15	TBDMS	<i>ter</i> -butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio

Métodos de LC-MS analíticos

- 20 Los espectros se corrieron en una columna Phenominex Luna 5 μ m C18 50 $\times$ 4,6 mm en un Hewlett-Packard HP1100 at 2,5 ml/min durante una corrida de 3 minutos, usando los siguientes gradientes:

Estándar de ácido fórmico (estándar de AF): acetonitrilo con el 0 al 100% de ácido fórmico al 0,1% en agua.

- 25 Estándar de acetato de amonio (estándar de AA): acetonitrilo con el 0 al 100% de 10 mM de AA en agua.

Ejemplo 1: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilsulfamato (compuesto I-35)

Etapas a: (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hidroximetil)-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol

- 30 Se disolvió (1*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (3,19 g, 27,9 mmol) en DCM

(143 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (7,52 g, 33,5 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La CCD indicó la conversión completa. Se añadió gel de sílice (20 g), la mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en DCM para obtener el
5 compuesto del título (2,75 g, 76%). LC/MS: R_t = 0,37 min, ES^+ 131 (estándar de AA).

Etapa b: (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-Metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]-
dioxina

Se disolvió (1R,2R,3S,5S)-3-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol (3,65 g, 21,0 mol) en DCM (121 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó 1-(dimetoximetil)-4-
10 metoxibenceno (10,7 ml, 63,1 mmol) seguido de p-toluensulfonato de piridinio (530 mg, 2,11 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La CCD indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (4,10 g, 78%). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 249 (estándar de AA).

15 Etapa c: N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Se disolvió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,10 g, 13,6 mmol) en 1-butanol (60,0 ml) y se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,57 ml, 20,5 mmol) seguido de (S)-(+)-1-aminoindano (1,93 ml, 15,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 60 h, se enfrió hasta
20 ta y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (2,72 g, 80%). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 251 (estándar de AA).

Etapa d: (4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-
pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

Se disolvió N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina
25 (3,70 g, 14,8 mmol) en DMF (49,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (546 mg, 13,6 mmol) y la suspensión se agitó a 70 °C durante 10 min para dar una solución clara. Se agregó (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta-
[1,2-d][1,3]dioxina (2,82 g, 11,4 mmol) disuelta en DMF (35,3 ml) a la solución anterior y la reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó con
30 solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó

con MgSO_4 , se filtró y se evaporó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 30 al 100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (3,90 g, 69%). LC/MS: $R_t = 1,86$ min, $\text{ES}^+ 500$. (estándar de AA).

Etapa e: Tiocarbonato de O-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*]-[1,3]dioxin-7-il] O-fenilo

Se disolvió (4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol (4,00 g, 8,02 mmol) en DCM (169 ml) bajo una atmósfera de argón y se agregó 4-(dimetilamino)-piridina (2,94 g, 24,1 mmol) seguido de clorotionocarbonato de fenilo (2,22 ml, 16,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 100% de EtOAc en hexanos en una columna pretratada con 1% de TEA en hexanos para obtener el compuesto del título (5,00 g, 99%). LC/MS: $R_t = 2,34$ min, $\text{ES}^+ 636$ (estándar de AA).

Etapa f: N-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Se disolvió O-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-il] O-fenilo Tiocarbonato de (5,00 g, 7,88 mmol) en tolueno (150 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó hidruro de tri-*n*-butilestaño (4,24 ml, 15,8 mmol) seguido de 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (259 mg, 1,58 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 30 min, la mezcla se enfrió, el solvente se concentró hasta 30 ml y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 30 al 100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (3,00 g, 79%). LC/MS: $R_t = 2,12$ min, $\text{ES}^+ 483$ (estándar de AA).

Etapa g: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol

N-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (3,00 g, 5,90 mmol) se disolvió en THF (11,6 ml), se añadieron agua (11,6 ml) y AcOH (34,9 ml, 614 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo una atmósfera de argón durante 60 h. La mezcla se concentró a

presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (2,10 g, 98%). LC/MS: $R_t = 1,46$ min, ES^+ 365 (estándar de AA).

Etapla h: Acetato de (1S,2S,4R)-2-([ter-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-

5 1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentilo

(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (3,00 g, 8,23 mmol), 1H-imidazol (1,68 g, 24,7 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (100 mg, 0,818 mmol) se disolvieron en DMF (90,0 ml) bajo una atmósfera de argón y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de *ter*-butildimetilsililo
10 (1,24 g, 8,23 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. LC/MS indicó una conversión completa. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La DMF restante se eliminó a alto vacío. Se disolvieron (1S,2S,4R)-2-([ter-butildimetilsilil]oxi)metil)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanol
15 crudo (3,94 g, 8,23 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (100 mg, 0,818 mol) en piridina (70,0 ml) y se añadió anhídrido acético (4,66 ml, 49,4 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. El solvente se evaporó y la piridina restante se eliminó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 to 66% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (3,66 g, 86%). LC/MS: $R_t = 2,51$ min, ES^+ 521 (estándar de
20 AA).

Etapla i: Acetato de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentilo

Acetato de (1S,2S,4R)-2-([ter-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentilo (3,66 g, 7,03 mmol) se disolvió en
25 THF (31,3 ml) y piridina (31,3 ml, 387 mmol) en un vial de polipropileno y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió fluorhidrato de piridina (8,61 ml, 95,6 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a ta durante 1 hora. La solución resultante se añadió gota a gota en una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice
30 eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título

(2,30 g, 80%). LC/MS: $R_t = 1,64$ min, ES^+ 407 (estándar de AA).

Etapas j: Acetato de (1S,2S,4R)-2-[[[Aminosulfonil]oxi]metil]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentilo

Se preparó una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN de la siguiente manera:

- 5 FA (2,30 ml, 61,0 mmol) se añadió gota a gota, con agitación a isocianato de clorosulfonilo (5,20 ml, 59,7 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. Una vez completa la adición y que la mezcla hubiera solidificado, se agregó AcCN (22,5 ml). La solución resultante se dejó reposar bajo una fuente ventilada de nitrógeno durante la noche a ta.

- Acetato de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentilo (2,30 g, 5,38 mol) se disolvió en AcCN (108 ml) y se añadió TEA (3,75 ml, 26,9 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (5,38 ml, 10,8 mmol, como se preparó con anterioridad). La mezcla se agitó a ta durante 45 min. La CCD indicó el 50% de conversión. Se agregó 2,00 M de clorosulfonamida adicionales en solución de AcCN (5,38 ml, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 15 min. En este momento, la CCD indicó la conversión completa. La mezcla se neutralizó con MeOH (3,00 ml) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en EtOAc para obtener el compuesto del título (2,45 g, 94%). LC/MS: $R_t = 1,68$ min, ES^+ 486 (estándar de AA).

Etapas k: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroximetil)ciclopentil)metilo (compuesto l-35)

- Se disolvió acetato de (1S,2S,4R)-2-[[[Aminosulfonil]oxi]metil]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentilo (2,45 g, 4,54 mmol) en una solución 7,00 M de amoníaco en MeOH (108 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 5 días. El solvente se eliminó al vacío, se redisolvió en DCM y el residuo filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (1,80 g, 90%). 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,26–7,12 (m, 5H), 6,63 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 5,46–5,40 (m, 1H), 4,50–4,47 (m, 1H), 4,37 (d, $J = 7,6, 9,6$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,4, 9,6$ Hz, 1H), 3,08–3,02 (m, 1H), 2,96–2,87 (m, 1H), 2,85–2,75 (m, 1H), 2,67–2,59 (m, 1H), 2,37–2,20 (m, 3H), 2,07–1,97 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,54$ min, ES^+ 444 (estándar de AA).

Etapa I: Sal potásica de sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo

Se disolvió sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (2,64 g, 5,66 mmol) en MeOH (43,0 ml) y se añadió una solución 1,002 M de hidróxido de potasio en agua (5,64 ml, 5,65 mmol) a la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo sólido se secó a alto vacío para obtener el compuesto del título (2,87 g, 100%). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,26–7,12 (m, 5H), 6,62 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 5,85 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,50–5,40 (m, 1H), 4,51–4,48 (m, 1H), 4,22 (dd, *J* = 8,6, 10,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 6,6, 10,0 Hz, 1H), 3,10–3,00 (m, 1H), 2,96–2,85 (m, 1H), 2,81–2,71 (m, 1H), 2,68–2,58 (m, 1H), 2,37–2,13 (m, 3H), 2,07–1,94 (m, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,54 min, ES⁺ 444 (estándar de AA).

Ejemplo 2: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-13)

Etapa a: 4-(Bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A un recipiente de base redonda con una barra de agitación se añadió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (5,07 g, 33,0 mmol), 1,00 M de KO-*t*-Bu en THF (49,5 ml, 49,5 mmol) y bencenmetanotiol (5,81 ml, 49,5 mmol) en alcohol isopropílico (350 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó al vacío. Al residuo se añadió agua (300 ml) y la solución se filtró para recolectar el sólido blanco resultante. El sólido se lavó con éter dietílico y MeOH y se secó al vacío para obtener el producto en forma de un sólido blanco (6,29 g, rendimiento del 79%). LC/MS: *R*_t = 1,68 min, ES⁺ 242 (estándar de AF). Referencia: Patak, A. K., Patak, V., Seitz, L. E., Suling, W. J., Reynolds, R. C. *J. Med. Chem.*, **2004**, 47, 273–276.

Etapa b: (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(Bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

Un recipiente de base redonda bajo una atmósfera de argón se cargó con 4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (194 mg, 0,804 mmol) y DMF (5,00 ml) seguido de una solución 1,00 M de hexametildisilazida de litio en THF (0,603 ml, 0,603 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Al cabo de 10 min, se añadió (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina (100 mg, 0,403 mmol, tal como

se preparó en el Ejemplo 1a-b) en DMF (2,00 ml) y la reacción se calentó hasta 110 °C. Al cabo de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50,0 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título en forma de un sólido blanco (197 mg, 93%). LC/MS: R_t = 2,07 min, ES⁺ 490. (estándar de AF).

Etapa c: Tiocarbonato de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenilo

A una solución de (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (990 mg, 2,02 mmol) en DCM (57,0 ml) se añadió 4-(dimetilamino)-piridina (748 mg, 6,07 mmol) y clorotiocarbonato de fenilo (0,565 ml, 4,04 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la reacción amarilla se agitó a ta. Al cabo de 12 h, la solución de color amarillo oscuro se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con 10% de EtOAc en hexanos y luego 10% de MeOH en DCM en una columna pretratada con 1% de TEA en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (1,77 g, 97%). LC/MS: R_t = 2,47 min, ES⁺ 626 (estándar de AF).

Etapa d: 4-(Bencilsulfanil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]-dioxin-6-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

A una solución de tiocarbonato de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenilo (1,77 g, 1,98 mmol) en tolueno (91,0 ml) se añadió 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (67,7 mg, 0,404 mmol) e hidruro de tri-n-butilestaño (1,11 ml, 4,00 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla se calentó a reflujo a 140 °C. Al cabo de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. Se añadió gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título en forma de semisólido (800 mg, 85%). LC/MS: R_t = 2,38 min, ES⁺ 475 (estándar de AF).

Etapa e: 4-(Bencilsulfonil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]-dioxin-6-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

A un recipiente de base redonda con una barra de agitación se añadió 4-(bencilsulfanil)-

7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-
 pirimidina (693 mg, 1,32 mmol) y DCM (32,5 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (400 mg, 4,76
 mmol) seguido de ácido 3-cloroperbenzoico (754 mg, 3,36 mol) y la mezcla de reacción se
 agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se trató luego con solución de bicarbonato de sodio
 5 acuoso saturado, se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre
 MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice al eluir con un
 gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexanos dio como resultado el producto en forma de un
 sólido blanco (219 mg, 32%). LC/MS: *R*_t = 1,94 min, ES⁺ 506 (estándar de AF).

Etapas f: N-[(1*R*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-
 10 hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

En un vial para microondas de 0,5-2 ml, se disolvieron 4-(bencilsulfonil)-7-
 [(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-
 pirimidina (100 mg, 0,198 mmol), (*R*)-(-)-1-aminoindano (0,127 ml, 0,989 mmol) y DIPEA
 (0,172 ml, 0,989 mol) en etanol (1,22 ml). El vial se selló y se calentó hasta 110 °C durante la
 15 noche. La solución se concentró luego al vacío y el material resultante se purificó por
 cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 20 al 50% de EtOAc en hexanos
 para obtener el producto en forma de aceite de color anaranjado (70,0 mg, 73%). LC/MS: *R*_t =
 1,42 min, ES⁺ 483 (estándar de AF).

Etapas g: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*R*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-
 20 pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Se añadió N-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-
 hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (70,0 mg, 0,145
 mmol) a una solución de AcOH (0,742 ml, 13,0 mmol), THF (0,235 ml) y agua (0,261 ml). La
 solución se agitó a ta durante 4 días antes de concentrar al vacío. La cromatografía con gel de
 25 sílice al eluir con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM dio como resultado el compuesto
 del título (27,6 mg, 52%). LC/MS: *R*_t = 0,94 min, ES⁺ 365 (estándar de AF).

Etapas h: (Clorosulfonil)carbamato de ter-butilo

A una solución agitada de isocianato de clorosulfonilo (3,20 ml, 36,0 mmol) en benceno
 (15,0 ml) en un baño de agua a ta se añadió (3,50 ml, 36,2 mmol) gota a gota por medio de una
 30 jeringa bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 2 h, la mezcla se diluyó con hexanos (30,0

ml) y el precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con hexanos (3 x 20 ml). El sólido recolectado se secó en un secador al vacío durante 10 min para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,08 g, 65%). El producto se almacenó bajo nitrógeno en un refrigerador. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8,44 (br s, 1H), 1,57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0,939 min, ES^+ 215 (estándar de AA). Referencia: F. Hirayama et al., *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1509–1523.

Etapa i: $\{[(1S,2S,4R)-4-\{4-[(1R)-2,3\text{-Dihidro-1H-inden-1-ilamino}]-7H\text{-pirrolo}[2,3-d]-\text{pirimidin-7-il}\}-2\text{-hidrox ciclopentil})\text{metoxi}\}\text{sulfonil}\}\text{carbamato de ter-butilo}$

Se suspendieron (1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (27,6 mg, 0,117 mmol) y 2,6-di-ter-butil-4-metilpiridina (48,5 mg, 0,236 mmol) en AcCN (1,57 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió (clorosulfonil)carbamato de ter-butilo y la mezcla se dejó calentar hasta ta durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de MeOH (1,00 ml) y se concentró al vacío. La cromatografía con gel de sílice al eluir con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM dio como resultado el compuesto del título (15,2 mg, 37%). LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 544 (estándar de AF).

Etapa j: Sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-4-\{4-[(1R)-2,3\text{-Dihidro-1H-inden-1-ilamino}]-7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{-pirimidin-7-il}\}-2\text{-hidrox ciclopentil})\text{metoxi}\}\text{sulfonil}\}\text{carbamato de ter-butilo}$ (compuesto I-13)

Se disolvió $\{[(1S,2S,4R)-4-\{4-[(1R)-2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino}]-7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{-pirimidin-7-il}\}-2\text{-hidrox ciclopentil})\text{metoxi}\}\text{sulfonil}\}\text{carbamato de ter-butilo}$ (31,0 mg, 0,0570 mmol) se disolvió en DCM (0,803 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (0,803 ml, 10,4 mmol). La solución se agitó a ta durante 15 min antes de concentrar al vacío. El residuo se extrajo en MeOH (5,00 ml), se trató con bicarbonato de sodio sólido (300 mg) y se agitó durante 10 min. La filtración y la cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM dio como resultado el compuesto del título (7,20 mg, 58%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,17 (s, 1H), 7,27–7,14 (m, 5H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49–5,42 (m, 1H), 4,51–4,48 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,10–3,03 (m, 1H), 2,97–2,88 (m, 1H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,68–2,60 (m, 1H), 2,37–2,21 (m, 3H), 2,08–1,97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 444 (estándar de AF).

Ejemplo 3: Sulfamato de $\{(1S,2R,3S,4R)-2,3\text{-Dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo}[2,3-d]\text{-pirimidin-7-il}]\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-53)

Etapas a: 4-(Fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1,69 g, 11,0 mmol) y TEA (4,60 ml, 33,0 mmol) en 1-butanol (25,0 ml) se añadió bencenotiol (3,39 ml, 33,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 140 °C durante la noche. La reacción se enfrió luego hasta ta y se concentró al vacío. El sólido blanquecino se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 35% de EtOAc en DCM para obtener el producto (2,29 g, 92%). LC/MS: $R_t = 1,55$ min, ES^+ 228 (estándar de AF).

Etapas b: (4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-2-(4-Metoxifenil)-6-[4-(fenilsulfanil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol

Una mezcla de 4-(fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (895 mg, 3,94 mmol) y NaH (148 mg, 3,69 mmol) en DMF seca (12,0 ml) se agitó a 60 °C durante 10 min. Luego se añadió (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina (611 mg, 2,46 mmol) y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta ta, se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la solución se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 30% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (96,5 mg, 8,24%). LC/MS: $R_t = 1,95$ min, ES^+ 476 (estándar de AF).

Etapas c: (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(Hidroximetil)-5-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentano-1,2-diol

A una solución de AcOH (1,04 ml, 18,3 mmol), THF (0,330 ml) y agua (0,366 ml) se añadió (4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-2-(4-metoxifenil)-6-[4-(fenilsulfanil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il]-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol (96,7 mg, 0,203 mmol). La solución de reacción se agitó a ta durante 48 h, luego se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 60 al 100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (32,0 mg, 44%). LC/MS: $R_t = 1,33$ min, ES^+ 358 (estándar de AF).

Etapas d: {(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-2,2-Dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-tetrahidro-3aH-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(Hidroximetil)-5-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-

ciclopentano-1,2-diol (320 mg, 0,0895 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0,0549 ml, 0,446 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (17,0 mg, 0,0895 mmol) se disolvieron en acetona (2,20 ml) y se agitaron a ta durante la noche. Luego se neutralizó la reacción con solución saturada de bicarbonato de sodio y se eliminó aproximadamente la mitad del solvente al vacío. El residuo
5 resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las sustancias orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en forma de una espuma blanca (35,5 mg, 99%), que se usó sin ulterior purificación. LC/MS: R_t = 1,72 min, ES^+ 389 (estándar de AF).

Etapas e: Sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]-
10 pirimidin-7-il]tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metilo

Una solución de {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]-
pirimidin-7-il]tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (35,5 mg, 0,0893 mmol) y
piridina (0,0325 ml, 0,402 mmol) en DCM seco (1,00 ml) se enfrió con un baño de hielo. A esta
solución se añadió una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,178 ml, 0,356 mmol,
15 tal como se preparó en el Ejemplo 1j) y la reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 4
h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las sustancias
orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío.
El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del
50 al 70% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un sólido
20 blanco (14,4 mg, 34%). LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 477 (estándar de AF).

Etapas f: Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-Dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]-
pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo (compuesto I-53)

Sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]-
pirimidin-7-il]tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metilo (14,4 mg, 30,2 mmol) se agitó
25 en 1,00 ml de 90% de ácido trifluoroacético en agua durante 3 h a ta. El solvente se eliminó
luego al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con
un gradiente del 60 al 100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (7,50
mg, 57%). 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,45 (s, 1H), 7,66–7,36 (m, 2H), 7,51–7,41 (m, 4H),
5,92 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,13–5,06 (m, 1H), 4,58–4,55 (dd, J = 3,8, 9,0 Hz, 1H), 4,42–4,37 (dd, J
30 = 8,0, 9,8 Hz, 1H), 4,18–4,14 (m, 2H), 2,92–2,82 (m, 1H), 2,24–2,08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t =

1,38 min, ES⁺ 437 (estándar de AF).

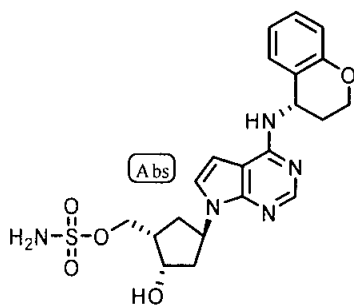
Ejemplo 4: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-Hidroxi-4-(4-[[[(1R)-1-feniletíl]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-7)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando R-(+)-α-metilbencilamina en la etapa c. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,05 (s, 1H), 7,41–7,38 (m, 2H), 7,31–7,26 (m, 2H), 7,21–7,16 (m, 2H), 6,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,46–5,38 (m, 2H), 4,50–4,46 (m, 1H), 4,38–4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,21–4,17 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,84–2,74 (m, 1H), 2,35–2,15 (m, 3H), 2,06–1,98 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 432 (estándar de AF).

Ejemplo 5: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-Hidroxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-3)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando (S)-(-)-N,α-dimetilbencilamina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,34–7,20 (m, 6H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,41–6,34 (m, 1H), 5,54–5,43 (m, 1H), 4,51–4,48 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 9,6, 9,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 6,9, 9,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,80–2,70 (m, 1H), 2,37–2,14 (m, 3H), 2,02–1,88 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 446 (estándar de AA).

Ejemplo 6: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-Dihidro-2H-cromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-12)



20

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando (4S)-croman-4-amina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,28 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27–7,20 (m, 2H), 6,94–6,85 (m, 3H), 5,56–5,48 (m, 1H), 5,34–5,30 (m, 1H), 4,54–4,49 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,4, 9,8 Hz, 1H), 4,33–4,29 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,39–2,05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 460 (estándar de AA).

25

Ejemplo 7: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(2,6-Difluorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-15)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando (2,6-difluorofenil)metanamina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,48-5,37 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,2, 9,6 Hz, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,36-2,00 (m, 4H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,42 min, ES⁺ 454 (estándar de AA).

Ejemplo 8: Sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(bencilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-49)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando bencilamina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,12 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 6H), 6,62 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,20 min, ES⁺ 418 (estándar de AF).

Ejemplo 9: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-[(1*S*)-1-feniletil]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-4)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando (1*S*)-(–)-α-metilbencilamina en la etapa c. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,05 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,72 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,46-5,38 (m, 2H), 4,48-4,47 (br s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,61-1,59 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,50 min, ES⁺ 432 (estándar de AA).

Ejemplo 10: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[bencil(metil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-10)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando *N*-metilbencilamina en la etapa f. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,24 (s, 1H), 7,44-7,25 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 3H), 6,64 (br s, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 7,0, 9,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 8,0, 9,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,22-1,87 (m, 4H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,51 min, ES⁺ 432 (estándar de AA).

Ejemplo 11: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-1)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 2-clorobencilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,10 (s, 1H), 8,03–7,94 (m, 1H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36–7,24 (m, 4H), 6,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,36 (dt, $J = 8,9, 14,2$ Hz, 1H), 4,89 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,36–4,30 (m, 1H), 4,24 (dd, $J = 7,0, 9,7$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 8,1, 9,5$ Hz, 1H), 2,77–2,66 (m, 1H), 2,24–2,02 (m, 3H), 1,99–1,89 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,51$ min, ES^+ 452 (estándar de AA).

Ejemplo 12: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo y sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuestos I-40 y I-6)

Etapas a: (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de ter-butilo

A una solución de (S)-(+)-1-aminoindano (1,24 g, 9,22 mmol) en THF (20,0 ml) se añadió TEA (1,42 ml, 10,1 mmol) seguido de di-ter-butildicarbonato (2,07 g, 9,22 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 20% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,02 g, 94%). LC/MS: $R_t = 1,94$ min, ES^+ 234 (estándar de AA).

Etapas b: (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)carbamato de ter-butilo

A una solución de (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de ter-butilo (1,82 g, 7,80 mmol) en THF (50,0 ml) bajo una atmósfera de argón a 0 °C se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (968 mg, 24,2 mmol) y la suspensión se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 30 min. Se agregó yodometano (1,52 ml, 24,2 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó luego por adición de solución saturada de cloruro de amonio (10,0 ml) y se concentró al vacío. La mezcla se dividió luego entre agua (20 ml) y DCM (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 20% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro claro (1,84 g, 95%). LC/MS: $R_t = 2,21$ min, ES^+ 248

(estándar de AA).

Etapa c: Sal de clorhidrato de (1S)-N-metilindan-1-amina

A una solución de (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)carbamato de ter-butilo (1,84 g, 7,44 mmol) en MeOH (50,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido clorhídrico (6,00 ml, 72,4 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco sin ulterior purificación (1,35 g, 99%). LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 148 (estándar de AA).

Etapa d: {[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metoxi]sulfonil}carbamato de ter-butilo

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-i usando sal de clorhidrato de (1S)-N-metilindan-1-amina en la etapa f. LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 558 (estándar de AA).

Etapa e: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo y sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuestos I-40 y I-6)

A una solución de {[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metoxi]sulfonil}carbamato de ter-butilo (97,9 mg, 0,176 mmol) en DCM (5,00 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (5,00 ml, 64,9 mmol). La LC/MS al cabo de 10 min indicó la presencia de ambos productos y la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en EtOAc para obtener ambos productos en forma de aceites incoloros claros (9,70 mg, 10% y 30,6 mg, 51%, respectivamente). Datos analíticos para sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo (compuesto I-40): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,53–5,42 (m, 1H), 4,51–4,47 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,90–2,75 (m, 1H), 2,37–2,18 (m, 3H), 2,12–1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 342 (estándar de AA). Datos analíticos para sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-6): 1H

RMN (400 MHz, CD₃OD, δ) 8,28 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,39–7,21 (m, 4H), 7,02 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 5,58 (ddd, J = 5,2, 8,9, 17,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 3,3, 3,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 7,4, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,5, 9,7 Hz, 1H), 3,23–2,96 (m, 6H), 2,93–2,79 (m, 1H), 2,76–2,59 (m, 1H), 2,42–2,05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,89 min, ES⁺ 458 (estándar de AA).

Ejemplo 13: Sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-(\text{bencilamino})-5\text{-fluoro-}7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{-pirimidin-}7\text{-il}]-2\text{-hidrox ciclopentil}\}$ metilo (compuesto I-31)

Etapas a: 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución agitada de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 19,5 mmol) en AcCN (148 ml) se añadió SelectfluorTM (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octan-bis(tetrafluoroborato)), 10,4 g, 29,4 mmol) y AcOH (29,8 ml, 524 mmol) y luego la mezcla se dejó en agitación durante 26 h a 70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta ta, la mezcla se concentró al vacío y la mezcla se coevaporó con tolueno seco (2 x 30 ml). El residuo se disolvió en una solución de 50% de DCM en EtOAc y se filtró a través de un taco de gel de sílice que se lavó con cuidado. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 30% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón claro (1,22 g, 36%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 243 (estándar de AA).

Etapas b: Sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-(\text{bencilamino})-5\text{-fluoro-}7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{-pirimidin-}7\text{-il}]-2\text{-hidrox ciclopentil}\}$ metilo (compuesto I-31)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando bencilamina y 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa c. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ) 8,09 (s, 1H), 7,37–7,32 (m, 2H), 7,31–7,26 (m, 2H), 7,23–7,19 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,50–5,42 (m, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,47–4,43 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,8, 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 2,81–2,72 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 1,5, 8,0 Hz, 14,0 Hz, 1H), 2,25–2,13 (m, 2H), 1,98 (ddd, J = 5,0, 9,4, 14,0 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 1,56 min, ES⁺ 436 (estándar de AA).

Ejemplo 14: Sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-[(\text{ciclohexilmetil})\text{amino}]-7H\text{-pirrolo}[2,3-d]\text{-pirimidin-}7\text{-il}]-2\text{-hidrox ciclopentil}\}$ metilo (compuesto I-29)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k

usando ciclohexanometilamina en la etapa c. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 8,08 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,47–5,35 (m, 1H), 4,50–4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,6, 9,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,85–2,72 (m, 1H), 2,36–2,15 (m, 3H), 2,01 (ddd, $J = 4,9, 9,2, 14,3$ Hz, 1H), 1,88–1,60 (m, 6H), 1,36–1,15 (m, 3H), 1,06–0,91 (m, 2H). LC/MS: $R_t = 1,60$ min, $\text{ES}^+ 424$ (estándar de AA).

Ejemplo 15: Sulfamato de ((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-17)

Etapas a: (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

10 A una solución de (4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)-7-metilhexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol (312 mg, 0,594 mmol, tal como se preparó según el procedimiento en el Ejemplo 1*a*-d, usando (S)-(+)-1-aminoindano en la etapa c) en THF (1,17 ml) y agua (1,17 ml) se añadió AcOH (3,51 ml, 61,7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante la noche. El
15 solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (182 mg, 76%). LC/MS: $R_t = 0,85$ min, $\text{ES}^+ 381$ (estándar de AF).

Etapas b: ((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

20 A una suspensión de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (63,8 mg, 0,168 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,103 ml, 0,838 mmol) en acetona (2,10 ml) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (31,9 mg, 0,168 mmol) con agitación rápida. La solución resultante se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de
25 sodio (1,00 ml) y el volumen se redujo al vacío. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 al 60% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (49,6 mg, 70.%).
30 LC/MS: $R_t = 1,16$ min, $\text{ES}^+ 421$ (estándar de AF).

Etapas c: Sulfamato de ((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-
pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,3-dihidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-17)

A una suspensión de ((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-

7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

5 (45,9 mg, 0,109 mmol) y piridina (0,0180 ml, 0,222 mmol) en AcCN (1,10 ml) y DCM (0,500 ml)

a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 2,00 M de

clorosulfonamida en AcCN (0,110 ml, 0,220 mmol, tal como se preparó en 1j). La suspensión se

agitó durante 2 h y se añadió más 2,00 M de clorosulfonamida en solución de AcCN (0,150 ml,

3,00 mmol). Al cabo de 5 min, se neutralizó la reacción con MeOH (1,00 ml) y el solvente se

10 eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un

gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un

sólido blanco (23,1 mg, 46%). ¹H RMN (400MHz, CD₃OD, δ): 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 3,1 Hz,

1H), 7,43–7,33 (m, 4H), 7,04 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,67 (br s, 1H), 5,25–5,20 (m, 1H), 4,61 (dd, *J*

= 3,8, 9,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, *J* = 2,0, 9,9 Hz, 1H), 4,27–4,22 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,27–3,20 (m,

15 1H), 3,13–3,05 (m, 1H), 3,02–2,90 (m, 1H), 2,87–2,77 (m, 1H), 2,35–2,19 (m, 3H) ppm. LC/MS:

R_t = 0,94 min, ES⁺ 460. (estándar de AF).

Ejemplo 16: Sulfamato de ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metilo y sulfamato de ((1*S*,3*S*)-

3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-

20 ciclopentil)metilo (compuestos I-20 y I-11)

Etapas a: (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-([ter-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-5-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-
inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol

Una solución de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (166 mg, 0,436 mmol, tal

25 como se preparó en el Ejemplo 15a), cloruro de ter-butildimetilsililo (69,0 mg, 0,458 mmol), 1*H*-

imidazol (44,6 mg, 0,654 mmol) en DMF (2,00 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. Al

cabo de 2 h, se añadió más cloruro de ter-butildimetilsililo (6,00 mg, 0,0365 mmol) y la solución

se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se

30 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se filtró a

través de un tapón de gel de sílice al eluir con 60% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (179 mg, 83%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 495 (estándar de AF).

Etap a b: (3aR,4S,6R,6aS)-4-([ter-Butil(dimetil)silil]oxi)metil-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-2-tiona

A una solución de (1S,2R,3S,5R)-3-([ter-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol (179 mg, 0,362 mmol) en DMF (2,00 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (72,3 mg, 0,406 mmol) y la solución se calentó hasta 80 °C durante 3 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (158 mg, 81%). LC/MS: R_t = 2,24 min, ES^+ 538 (estándar de AF).

Etap a c: 7-[(1R,4R)-4-([ter-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopent-2-en-1-il-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina

A una solución de (3aR,4S,6R,6aS)-4-([ter-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]-dioxol-2-tiona (138 mg, 0,257 mmol) en THF (0,860 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina (0,147 ml, 0,793 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 10 min a 0 °C y luego a ta durante 5 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 20% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un aceite claro (~70% de pureza, 81,9 mg, 48%). LC/MS: R_t = 2,10 min, ES^+ 462 (estándar de AF).

Etap a d: ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metanol

A una solución de 7-[(1R,4R)-4-([ter-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl)ciclopent-2-en-1-il]-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina (81,9 mg, 0,178 mmol) en piridina (0,800 ml) y THF (0,800 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota fluorhidrato de piridina (0,0500 ml, 0,555 mol). La solución se calentó hasta ta y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de

sodio y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (~70% de pureza, 35,7 mg, 41%). LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 347 (estándar de AF).

Etapa e: Sulfamato de ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metilo (compuesto I-20)

A una solución de ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metanol (35,7 mg, 0,103 mmol) y piridina (0,0417 ml, 0,515 mmol) en AcCN (1,00 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,260 ml, 0,520 mmol, tal como se preparó en 1j). La solución se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se dividió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 5% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (28,9 mg, 66%). 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$, δ): 8,36 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30–7,18 (m, 3H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,14–6,12 (m, 1H), 6,04–5,97 (m, 2H), 5,89 (br s, 1H), 4,19 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 3,43–3,37 (m, 1H), 3,09–3,01 (m, 1H), 2,98–2,90 (m, 1H), 2,77–2,69 (m, 1H), 2,46–2,39 (m, 1H), 2,07–1,93 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 426 (estándar de AF).

Etapa f: Sulfamato de ((1*S*,3*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (compuesto I-11)

Una suspensión de sulfamato de ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metilo (17,3 mg, 0,0406 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (8,60 mg) en EtOAc (0,500 ml) se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno. Al cabo de 3 h, el recipiente se purgó con nitrógeno y la suspensión se filtró a través de Celite al eluir con EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco

(10,8 mg, 62%). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3 , δ): 8,36 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,29–7,15 (m, 3H), 7,00 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,91–5,87 (m, 1H), 5,41 (br s, 2H), 5,23–5,15 (m, 2H), 4,26 (dd, $J = 5,8, 9,8$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 6,2, 9,8$ Hz, 1H), 3,09–3,02 (m, 1H), 2,99–2,90 (m, 1H), 2,36–2,27 (m, 2H), 2,21–2,12 (m, 2H), 2,09–1,93 (m, 3H), 1,66–1,57 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,24$ min, ES^+ 428 (estándar de AF).

Ejemplo 17: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-1-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-41)

Etapas a: N -[(5-Metilisoxazol-3-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1,14 g, 7,43 mmol), (5-metil-3-isoxazolil)metilamina (1,00 g, 8,92 mmol) y DIPEA (1,94 ml, 11,1 mmol) se añadieron a 1-butanol (9,13 ml). La mezcla se calentó a 190 °C durante 1600 segundos usando MWI en tres lotes. Las reacciones combinadas se concentraron al vacío para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,22 g, 72%). LC/MS: $R_t = 0,63$ min, ES^+ 230. (estándar de AF).

Etapas b: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-1-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-41)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d-k usando N -[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en la etapa d. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,22 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,55–5,44 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,59 (br s, 1H), 4,42 (dd, $J = 7,6, 9,6$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 7,4, 9,8$ Hz, 1H), 2,91–2,79 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40–2,22 (m, 3H), 2,15–2,04 (m, 1H) ppm.

LC/MS: $R_t = 0,89$ min, ES^+ 423 (estándar de AF).

Ejemplo 18: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-anilino-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-1-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-39)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17a-b usando anilina en la etapa a. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,31 (dd, $J = 7,5, 8,4$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,50–5,39 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,34 (dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 7,4,$

7,4 Hz, 1H), 2,89–2,73 (m, 1H), 2,37–2,15 (m, 3H), 2,09–1,97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 404 (estándar de AF).

Ejemplo 19: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-{[2-(trifluorometil)bencil]amino}-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]piridazin-1-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-47)

5 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 17a-b usando 2-(trifluorometil)bencilamina en la etapa a. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,42–7,34 (m, 1H), 7,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,50–5,36 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,27 (q, J = 1,6, 3,3 Hz, 1H), 2,94–2,73 (m, 1H), 2,35–
10 2,15 (m, 3H), 2,06–1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,25 min, ES^+ 486 (estándar de AF).

Ejemplo 20: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-25)

Etapa a: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g usando ciclopropilmetilamina en la etapa c. LC/MS: R_t = 0,90 min, ES^+ 303 (estándar de AF).

Etapa b: 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]-*N*-(ciclopropilmetil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina
(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-

20 (hidroximetil)ciclopentanol (280. mg, 0,923 mmol) se agitó en DMF (3,00 ml). Se añadió cloruro de *ter*-butildimetilsililo (698 mg, 4,63 mmol) seguido de 1*H*-imidazol (142 mg, 2,08 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (10,0 mg, 0,0818 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se secó a alto vacío durante la noche. El
25 residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 15 % de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (203 mg, 41 %). LC/MS: R_t = 2,16 min, ES^+ 531 (estándar de AF).

Etapa c: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol

30 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-

metil)ciclopentil]-*N*-(ciclopropilmetil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (100. mg, 0,188 mmol) se disolvió en THF (0,900 ml) y piridina (0,900 ml). Se añadió fluorhidrato de piridina (7 gotas) y la reacción se agitó durante 5 h. Se agregó más fluorhidrato de piridina (3 gotas) y la reacción se agitó durante 2 h antes de neutralizar con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (47,0 mg, 50 %). LC/MS: *R*_t = 1,53 min, ES⁺ 417 (estándar de AF).

10 Etapa d: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-
[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo

((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (74,0 mg, 0,178 mmol) se disolvió en AcCN (3,50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TEA (0,0500 ml, 0,355 mmol) seguido de una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,178 ml, 0,356 mmol, tal como se preparó en 1j). La reacción se agitó durante 2 h, se neutralizó con MeOH y se concentró al vacío. El material se tomó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. LC/MS: *R*_t = 1,51 min, ES⁺ 496 (estándar de AF).

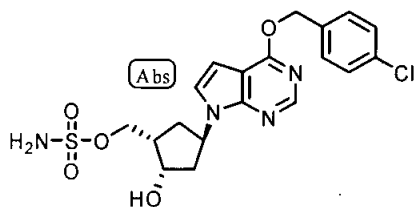
Etapa e: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-25)

20 Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (88,0 mg, 0,178 mmol) se disolvió en THF (1,00 ml) y piridina (3,00 ml). Se añadió fluorhidrato de piridina (12 gotas) y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción se neutralizó usando solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con 5% de MeOH en DCM. El compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (3,00 mg, 4,4%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,05 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,45–5,32 (m, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,33 (dd, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,83–2,68 (m,

1H), 2,35–2,08 (m, 3H), 2,05–1,93 (m, 1H), 1,33–1,03 (m, 3H), 0,93–0,77 (m, 1H) ppm. LC/MS:

$R_t = 0,85$ min, ES^+ 382 (estándar de AF).

Ejemplo 21: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-34)



5

Etapa a: 4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución 0,375 M de hidróxido de potasio acuoso (26,2 ml, 9,83 mmol) se añadió (4-clorofenil)metanol (464 mg, 3,26 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 30 min. Luego, se añadió 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 3,26 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 130 °C. Al cabo de 6 h, se agregó más (4-clorofenil)metanol (100. g, 0,701 mmol) y la solución se calentó hasta 115 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con agua. La solución luego se extrajo con EtOAc (2x) y DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 30% de EtOAc en DCM para obtener el producto en forma de un sólido blanco (210 mg, 25%). LC/MS: $R_t = 1,72$ min, ES^+ 260. (estándar de AF).

Etapa b: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-34)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d–g y luego Ejemplo 2i–j, usando 4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa 1d. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,35 (s, 1H), 7,51–7,34 (m, 5H), 6,56 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,54–5,46 (m, 1H), 4,52–4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,8, 10,0$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,34–2,20 (m, 3H), 2,11–2,03 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,81$ min, ES^+ 453 (estándar de AF).

Ejemplo 22: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-32)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a–d y

25

g-j. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,54 (s, 1H), 7,45–7,36 (m, 3H), 7,28–7,14 (m, 3H), 6,47 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,51–5,43 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,49–4,45 (m, 1H), 4,33 (dd, $J = 7,6, 9,7$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 7,3, 9,7$ Hz, 1H), 2,87–2,78 (m, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,32–2,15 (m, 3H), 2,08–2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,97$ min, ES^+ 435 (estándar de AF).

- 5 **Ejemplo 23:** Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-45)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 4-clorobencilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,10 (s, 1H), 7,34–7,28 (m, 4H), 7,21 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,47–5,39 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 10 4,50–4,48 (m, 1H), 4,25 (dd, $J = 8,3, 9,9$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 6,8, 10,0$ Hz, 1H), 3,35–3,33 (m, 2H), 2,81–2,71 (m, 1H), 2,35–2,29 (m, 1H), 2,26–2,15 (m, 2H), 2,02–1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 5,39$ min, ES^+ 452 (estándar de AF, método de larga pureza)

- Ejemplo 24:** Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-51)

- 15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 3-clorobencilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,22 (s, 1H), 7,44–7,31 (m, 5H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,56–5,48 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,56–4,52 (m, 1H), 4,42 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,25 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 2,92–2,83 (m, 1H), 2,42–2,26 (m, 3H), 2,15–2,08 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,51$ min, ES^+ 452 (estándar de AF).

- 20 **Ejemplo 25:** Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-48)

- El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 4-cloro-2-metilbencilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,12 (s, 1H), 7,26–7,21 (m, 3H), 7,14–7,11 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,49–5,41 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 25 4,50–4,47 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33–2,19 (m, 3H), 2,08–2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,11$ min, ES^+ 466 (estándar de AF).

- Ejemplo 26:** Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(2-metoxibencil)amino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (compuesto I-43)

- 30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j

usando 2-metoxibencilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,08 (s, 1H), 7,24–7,18 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,85 (dt, $J = 0,8, 7,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,47–5,39 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,50–4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,84–2,75 (m, 1H), 2,35–2,18 (m, 3H), 2,06–1,99 (m, 1H) ppm.

5 LC/MS: $R_t = 1,16$ min, $\text{ES}^+ 448$ (estándar de AF).

Ejemplo 27: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-24)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 3,4-diclorobencilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,15 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,30–7,27 (m, 2H), 6,65 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,48–5,41 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 2,86–2,77 (m, 1H), 2,36–2,20 (m, 3H), 2,08–2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,16$ min, $\text{ES}^+ 486$ (estándar de AF).

15 **Ejemplo 28:** Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (compuesto I-37)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en la etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,16 (s, 1H), 7,26–7,07 (m, 5H), 6,63 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,56–5,50 (m, 1H), 5,49–5,41 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 2,93–2,76 (m, 3H), 2,37–2,20 (m, 3H), 2,17–1,82 (m, 5H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,29$ min, $\text{ES}^+ 458$ (estándar de AF).

20 **Ejemplo 29:** Sulfamato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-22)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-d y g-j usando 4-clorobencilamina en la etapa f. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 8,11 (s, 1H), 7,34–7,21 (m, 5H), 6,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,06–4,97 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,51 (dd, $J = 3,6, 9,2$ Hz, 1H), 4,40 (dd, $J = 8,0, 9,6$ Hz, 1H), 4,18–4,14 (m, 2H), 2,88–2,78 (m, 1H), 2,23–2,02 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,46$ min, $\text{ES}^+ 468$ (estándar de AA).

Ejemplo 30: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-23)

30 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-f y

Ejemplo 2h-j, usando 4-clorobencilamina y 6-cloro-9H-purina en la etapa 1c. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,35–7,25 (m, 4H), 5,31–5,22 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51–4,49 (br s, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,6$ Hz, 1H), 4,23–4,17 (m, 1H), 2,93–2,87 (m, 1H), 2,47–2,30 (m, 2H), 2,28–2,10 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,42$ min, ES^+ 453 (estándar de AA).

- 5 **Ejemplo 31:** Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-46)

Etapas a: 4-Metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Una solución 3,00 M de cloruro de magnesio en THF (13,0 ml, 39,0 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,50 g, 16,3 mmol) y acetilacetato férrico (700. mg 1,98 mmol) en THF (30,0 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 8 h. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo (100 ml) y cloruro de amonio (1,00 g) y la mezcla se extrajo con cloroformo. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío y cromatografía en columna C-18 eluyendo con un gradiente del 0 al 60% de AcCN en agua con 0,1% de AA dio como resultado el compuesto del título (1,50 g, 69%). LC/MS: $R_t = 0,94$ min, ES^+ 134 (estándar de AA).

Etapas b: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-46)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k usando 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,69 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,63–5,51 (m, 1H), 4,53–4,49 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,9$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,5, 9,9$ Hz, 1H), 2,90–2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,36–2,05 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 0,50$ min, ES^+ 327 (estándar de AF).

Ejemplo 32: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo (compuesto I-28)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 31a-b usando cloro(2-feniletil)magnesio en la etapa a. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,62 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,19–7,09 (m, 5H), 6,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,55–5,46 (m, 1H), 4,49–4,46 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,8, 9,6$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 7,5, 9,6$ Hz, 1H), 3,28–3,24 (m, 2H), 3,10–3,04 (m, 2H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,31–2,01 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,56$ min, ES^+ 417 (estándar de AA).

Ejemplo 33: Sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[4-(2-metil-2-fenilpropil)-7*H*-pirrolo-
[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo (compuesto I-50)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 31a-b
usando cloro(2-metil-2-fenilpropil)magnesio en la etapa a. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,62
5 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,56-5,47 (m,
1H), 4,49-4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H),
2,89-2,80 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,43 (s, 6H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,59
min, ES⁺ 445 (estándar de AA).

Ejemplo 34: Sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-
10 2-hidroxiciclopentil}metilo y sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo-
[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuestos I-9 y I-18)

Etapas a: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-
(hidroximetil)ciclopentanol

Una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)-
15 hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (123 mg, 0,238
mmol, preparada según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-f usando 2,4-
dimetoxibencilamina en la etapa c) y AcOH (1,00 ml, 17,6 mmol) en agua (0,500 ml) y THF
(0,500 ml) se agitaron a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la
purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH
20 en DCM dio como resultado el compuesto del título (43,0 mg, 73%). LC/MS: *R*_t = 0,15 min, ES⁺
249 (estándar de AF).

Etapas b: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-({[*ter*-butil(dimetil)silil]-
oxi}metil)ciclopentanol

A una solución de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-
25 (hidroximetil)ciclopentanol (43,0 mg, 0,173 mmol) e imidazol (25,0 mg, 0,367 mmol) en DMF
seca (2,00 ml) a 0 °C se añadió cloruro de *ter*-butildimetilsililo (29,0 mg, 0,192 mmol). La
solución se agitó a ta durante 2 h y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua y se
extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y
se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (50,8 mg, 81%), que se extrajo sin
30 ulterior purificación. LC/MS: *R*_t = 1,38 min, ES⁺ 364 (estándar de AF).

Etapa c: Acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentilo

A una solución de (1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentanol (125 mg, 0,345 mmol) en piridina (2,00 ml) a 0 °C se
5 añadió anhídrido acético (0,380 ml, 4,03 mmol). La solución se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un
10 gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (47,8 mg, 31%). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES⁺ 447 (estándar de AF).

Etapa d: Acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentilo

A una solución de acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentilo (47,0 mg, 0,105 mmol) en una mezcla de
15 THF (2,00 ml) y piridina (2,00 ml) se añadió fluorhidrato de piridina (10 gotas). Al cabo de 2 h, se añadió más fluorhidrato de piridina (15 gotas) y la solución se agitó durante otras 2 h. La reacción se neutralizó por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (2 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice
20 eluyendo con un gradiente del 0 al 10 % de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (29,0 mg, 83%). LC/MS: R_t = 0,76 min, ES⁺ 333 (estándar de AF).

Etapa e: Acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-([aminosulfonil]oxi)metil]ciclopentilo

Una solución de acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentilo (63,0 mg, 0,190 mmol) y piridina (0,0800 ml, 0,989 mmol) en
25 AcCN (5,00 ml) a 0 °C se agitó durante 15 min. Se agregó luego lentamente una solución 0,641 M de clorosulfonamida en AcCN (0,640 ml, 0,410 mmol, tal como se preparó en 1j). Al cabo de 2 h, se añadió otra porción de la solución de clorosulfonamida (0,72 ml, 0,462 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró luego al vacío y el residuo se purificó
30 por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM

para obtener el compuesto del título (78,0 mg, 100%). LC/MS: R_t = 0,81 min, ES^+ 412 (estándar de AF).

Etapa f: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil}metilo y sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuestos I-9 y I-18)

Al acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-[[[aminosulfonil]oxi]metil]ciclopentilo neto (78,0 mg, 0,190 mmol) se añadió una solución 7 M de amoníaco en MeOH (5,00 ml) se agitó a ta durante la noche. La LC/MS mostró una conversión parcial en el compuesto intermediario monoacetilado, el producto deseado y algún material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa para obtener sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil}metilo (0,900 mg, 1,3%) y sulfamato de - [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (6,50 mg, 11%). Datos analíticos para sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil}metilo (compuesto I-9): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,48 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,8, 1H), 5,65–5,48 (m, 1H), 4,60–4,45 (m, 1H), 4,40–4,27 (m, 1H), 4,24–4,11 (m, 1H), 2,98–2,80 (m, 1H), 2,42–2,13 (m, 6H), 2,18–1,93 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,98 min, ES^+ 370. (estándar de AF). Datos analíticos para sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-18): 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,09 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,51–5,41 (m, 1H), 4,51–4,48 (m, 1H), 4,39–4,33 (m, 1H), 4,21–4,16 (m, 1H), 2,85–2,79 (m, 1H), 2,33–2,18 (m, 3H), 2,09–2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 328 (estándar de AF).

Ejemplo 35: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metilo compuesto (I-26)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina en la etapa f. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,09 (s, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,45–5,35 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,49–4,42 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1H), 2,86–2,70 (m, 1H), 2,35–2,10 (m,

3H), 2,05–1,94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 462 (estándar de AF).

Ejemplo 36: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{4-[(1-naftilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (compuesto I-38)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 1-(1-naftil)metanamina en la etapa f. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,13 (s, 1H), 8,11–8,05 (m, 1H), 7,89–7,84 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52–7,43 (m, 3H), 7,42–7,35 (m, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,45–5,37 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,48–4,42 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 7,4 Hz, 1H), 2,83–2,71 (m, 1H), 2,35–2,15 (m, 3H), 2,06–1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, 468 ES^+ (estándar de AF).

Ejemplo 37: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-{4-(trifluorometil)bencil]amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-8)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina en la etapa f. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,08 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,43–5,34 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,33 (dd, J = 2,1, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 2,3, 7,4 Hz, 1H), 2,81–2,72 (m, 1H), 2,31–2,10 (m, 3H), 2,05–1,97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,33 min, ES^+ 486 (estándar de AF).

Ejemplo 38: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-{4-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-42)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en la etapa f. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65–7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,48–5,39 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,36 (dd, J = 2,1, 7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 2,3, 7,4 Hz, 1H), 2,87–2,74 (m, 1H), 2,38–2,12 (m, 3H), 2,09–1,97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 520 (estándar de AF).

Ejemplo 39: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-19)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 1-(2,4-diclorofenil)metanamina en la etapa f. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,10 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29–7,20 (m, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,54–

5,37 (m, 1H), 4,92–4,74 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,37 (dd, $J = 2,1, 7,6$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 2,4, 7,3$ Hz, 1H), 2,88–2,72 (m, 1H), 2,40–2,17 (m, 3H), 2,11–1,98 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,37$ min, ES^+ 488 (estándar de AF).

Ejemplo 40: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(3,5-diclorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d'*]-
5 pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-16)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando 1-(3,5-diclorofenil)metanamina en la etapa f. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,10 (s, 1H), 7,35–7,23 (m, 3H), 7,19 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,49–5,35 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,33 (dd, $J = 2,1, 7,6$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 2,4, 7,3$ Hz, 1H), 2,85–
10 2,72 (m, 1H), 2,38–2,13 (m, 3H), 2,07–1,94 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,38$ min, ES^+ 488 (estándar de AF).

Ejemplo 41: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-
indén-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d'*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto
I-52)

15 Etapas a: [(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indén-1-il]carbamato de *ter*-butilo

Se disolvió (1*R*,2*S*)-1-aminoindán-2-ol (1,83 g, 12,3 mmol) en DCM (70,0 ml) y se agregó TEA (3,42 ml, 24,5 mmol). Se añadió di-*ter*-butildicarbonato (2,81 g, 12,9 mmol) a la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexanos
20 para obtener el compuesto del título (3,12 g, 100%). LC/MS: $R_t = 1,55$ min, ES^+ 250. (estándar de AA).

Etapas b: [(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-indén-1-il]carbamato de *ter*-butilo

Una mezcla de [(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indén-1-il]carbamato de *ter*-butilo (680 mg, 2,73 mmol), DMF (21,1 ml), monóxido de bario (5,02 g, 32,7 mmol), hidróxido de bario
25 (2,80 g, 16,4 mmol) y yodometano (1,70 ml, 27,3 mmol) se agitó durante la noche. La LC/MS no mostró material de partida. La reacción se neutralizó por adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto
30 del título (178 mg, 25%). LC/MS: $R_t = 1,24$ min, ES^+ 264 (estándar de AA).

Etapas c: (1*R*,2*S*)-2-Metoxiindan-1-amina

A [(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *ter*-butilo (253 mg, 0,961 mmol) se añadió una solución 4,00 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5,00 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min, tras lo cual se rompió un sólido blanco. La suspensión se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para obtener un sólido blanco que se disolvió en agua. La solución se ajustó hasta pH 10 por adición de carbonato de sodio. La mezcla luego se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (150 mg, 99%). LC/MS: *R*_t = 0,85 min, ES⁺ 164 (estándar de AA).

Etapas d: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-52)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina en la etapa f. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 5H), 6,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,20 (dd, *J* = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 3,31-3,29 (m, 4H) 3,19-3,05 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,46 min, ES⁺ 474 (estándar de AA).

Ejemplo 42: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxyciclopentil]metilo y sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxyciclopentil]metilo (compuestos I-14 y I-21)

Etapas a: Oxima de 3,3-dimetilindan-1-ona

A una solución de 3,3-dimetilindan-1-ona (1,16 g, 7,21 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,31 g, 18,8 mmol) en MeOH (20,0 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (765 mg, 19,1 mmol) en agua (10,0 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite (1,23 g, 97%). LC/MS: *R*_t = 1,61 min, ES⁺ 176 (estándar de AA).

Etapas b: 3,3-Dimetilindan-1-amina

Se disolvió oxima de 3,3-dimetilindan-1-ona (1,22 g, 6,96 mmol) en MeOH (20,0 ml) y se añadió paladio (10% en peso sobre carbón, 50% de agua húmedo, 148 mg). La reacción se

colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró luego a través de Celite, se lavó con MeOH y los filtrados se concentraron al vacío para obtener el producto en forma de un aceite gris (1,12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1,04 min, ES^+ 162 (estándar de AA).

- 5 Etapa c: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo y sulfamato de - [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuestos I-14 y I-21)

Los compuestos del título se prepararon según el procedimiento descrito en el Ejemplo

- 10 1a-g y luego Ejemplo 2i-j usando 3,3-dimetilindan-1-amina en la etapa 1c. La mezcla se separó en sus diastereómeros componentes por HPLC quiral (Chiralpac -AS-RH, 20 mm ID x 250 mm, columna de 5 micrones al eluir con 55% de agua en AcCN con 0,1% de AA a 6 ml/minute): pico A - 21,4 min, sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo, enantiómero R (compuesto I-21). pico B - 22,6 min, sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo, enantiómero S (compuesto I-14). 1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,38 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,6 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 7,3, 12,4 Hz, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 4,5, 9,2, 13,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 9,1, 12,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,66 min, ES^+ 472 (estándar de AA).
- 15 R (compuesto I-21). pico B - 22,6 min, sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo, enantiómero S (compuesto I-14). 1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,38 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,6 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 7,3, 12,4 Hz, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 4,5, 9,2, 13,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 9,1, 12,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,66 min, ES^+ 472 (estándar de AA).
- 20 12,4 Hz, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 4,5, 9,2, 13,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 9,1, 12,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,66 min, ES^+ 472 (estándar de AA).

Ejemplo 43: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-14), síntesis quiral

- 25 Etapa a: (2R)-2-[(1S)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino-2-feniletanol

A una solución de 3,3-dimetilindan-1-ona (925 mg, 5,77 mmol) y (R)-(-)-2-fenilglicinol (893 mg, 6,51 mmol) en tolueno (10,0 ml) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (62,5 mg, 0,328 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 90 min. En ese momento, la mezcla se enfrió y se diluyó con tolueno (10,0 ml). La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica

30

se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (10,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió ácido acético (1,13 ml, 19,9 mmol), seguido de borhidruro de sodio (251 mg, 6,64 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta la mañana durante la noche. La mezcla se dividió en DCM y solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se concentró y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 5 al 35% de EtOAc en DCM dio como resultado el compuesto del título (1,49 g, 74%). LC/MS: R_t = 1,92 min, ES^+ 282 (estándar de AA).

Etapas b: (1S)-3,3-Dimetilindan-1-amina

Una solución de (2R)-2-[[[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-2-feniletanol (1,44 g, 5,13 mmol) en MeOH (40,0 ml) se añadió a una solución agitada de tetraacetato de plomo (3,75 g, 8,03 mmol) en MeOH (60,0 ml) a 0 °C gota a gota durante 20 min. Después de agitar durante 45 min, la reacción se neutralizó por adición de una solución al 10% de carbonato de sodio en agua (76,0 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. Luego se agregó DCM (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en etanol (190 ml) y se trató con una solución acuosa 10,4 M de ácido clorhídrico (5,70 ml, 59,3 mmol). La mezcla resultante se calentó luego hasta reflujo durante 16 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y se dividió en agua (150 ml) y éter dietílico (50,0 ml). La capa acuosa se ajustó hasta pH 10 por adición de carbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico (3 x 50,0 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (420 mg, 51%). 1H RMN (CD_3OD , 300 MHz, δ): 7,34–7,14 (m, 4H), 4,45–4,37 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 7,1, 12,4 Hz, 1H), 1,73 (br s, 2H), 1,60 (dd, J = 8,7, 12,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

Etapas c: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[[[(1S)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto 1-14)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a–g y luego Ejemplo 2i–j usando (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina en la etapa 1c. La HPLC quiral mostró coelución con el compuesto sintetizado en el Ejemplo 42c, pico B.

Datos analíticos idénticos al Ejemplo 42c.

Ejemplo 44: Sal potásica de sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[[[(1S)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-

inden-1-il]amino}-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
(compuesto I-27)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 43a-b y luego Ejemplo 2f-j usando 5-cloroindan-1-ona en la etapa 43a y (1S)-5-cloroindan-1-amina

5 en la etapa 2f. La sal potásica se formó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1l. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 4H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,44 (qd, J = 4,6, 8,3 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,3, 8,6, 15,9 Hz, 1H), 2,98-2,71 (m, 2H), 2,64 (dtd, J = 3,5, 7,7, 11,2 Hz, 1H), 2,38-2,14 (m, 3H), 2,05 (dd, J = 4,4, 8,6 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,58 min, ES⁺ 478 (estándar de AA).

Ejemplo 45: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-36)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 usando 5-fluoroindan-1-ona. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,99-6,85 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,49 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,56 min, ES⁺ 462 (estándar de AA).

Ejemplo 46: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-33)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 usando 5-bromoindan-1-ona. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,38 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 524 (estándar de AA).

Ejemplo 47: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]metilo (compuesto I-5)

Etap a: (1S,5S)-5-([ter-Butil(difenil)silil]oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ol

A una solución de (1S,5S)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (1,14 g, 9,99 mmol) en DCM (50,0 ml) se añadió TEA (4,18 ml, 30,0 mmol) y DMAP (60,0 mg, 0,491 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C, *ter*-butilclorodifenilsilano (3,90 ml, 15,0 mol) y la mezcla se agitó a ta
5 durante 2 h. La CCD indicó la conversión completa y la reacción se neutralizó por adición de MeOH (1,00 ml). La concentración al vacío y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título (2,88 g, 86%). LC/MS: R_t = 2,51 min, ES^+ 353 (estándar de AA).

Etap a b: (5S)-5-([ter-Butil(difenil)silil]oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ona

10 (1S,5S)-5-([ter-Butil(difenil)silil]oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ol (460. mg, 1,30 mmol) se disolvió en DCM (15,0 ml) y se añadió dicromato de piridinio (1,47 g, 3,91 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche, en cuyo momento la LC/MS indicó una conversión completa. La mezcla se diluyó con DCM (15,0 ml), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice al eluir con 0 al 50% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título
15 (400. mg, 79%). LC/MS: R_t = 2,42 min, ES^+ 351 (estándar de AA).

Etap a c: (1S,5S)-5-([ter-Butil(difenil)silil]oxi)metil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol

Una solución de (5S)-5-([ter-butyl(difenil)silil]oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ona (250 mg, 0,713 mmol) en éter dietílico (10,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta -40 °C y se agregó lentamente una solución 1,60 M de metil-litio en éter dietílico (0,579 ml, 0,926 mmol)
20 y la mezcla se agitó a -40 °C durante 3 h. La CCD indicó la conversión completa y la reacción se neutralizó por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5,00 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10,0 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía con gel de sílice al eluir con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título (190 mg, 73%). La estereoquímica del producto se confirmó usando
25 análisis ROESY. LC/MS: R_t = 2,55 min, ES^+ 367 (estándar de AA).

Etap a d: (1S,5S)-5-(Hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol

A una solución de (1S,5S)-5-([ter-butyl(difenil)silil]oxi)metil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol (560 mg, 1,53 mmol) en THF (29,5 ml) a 0 °C se añadió 1,00 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (3,06 ml, 3,06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, en cuyo
30 momento el solvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de

sílice eluyendo con un gradiente del 50 al 100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (181 mg, 92%). LC/MS: $R_t = 0,76$ min, ES^+ 129 (estándar de AA).

Etapa e: (1S,2R,3S,5S)-3-(Hidroximetil)-2-metil-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol

A una solución de (1S,5S)-5-(hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol (0,181 g, 0,00141 mol) en DCM (18,0 ml) se añadió bicarbonato de sodio (237 mg, 2,82 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (380 mg, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. El solvente se eliminó al vacío y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en DCM dio como resultado el compuesto del título (200 mg, 98%). LC/MS: $R_t = 0,52$ min, ES^+ 145 (estándar de AA).

10 Etapa f: (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-Metoxifenil)-1b-metilhexahidrooxiren[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina

A una solución de (1S,2R,3S,5S)-3-(hidroximetil)-2-metil-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol (200 mg, 1,39 mmol) en DCM (13,0 ml) a 0 °C se añadió dimetoxi(4-metoxifenil)metano (0,709 ml, 4,16 mmol) seguido de p-toluensulfonato de piridinio (35,0 mg, 0,139 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La CCD mostró una conversión completa. La cromatografía con gel de sílice al eluir con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título (215 mg, 59%). LC/MS: $R_t = 1,72$ min, ES^+ 263 (estándar de AA).

20 Etapa g: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo (compuesto I-5)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d-i usando (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-Metoxifenil)-1b-metilhexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina y 4-clorobencilamina en la etapa d. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 6,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,48–5,40 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,41 (dd, $J = 6,0, 10,0$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 8,2, 10,0$ Hz, 1H), 2,69–2,64 (m, 1H), 2,39–2,16 (m, 4H), 1,47 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,55$ min, ES^+ 466 (estándar de AA).

Ejemplo 48: Sulfamato de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo (compuesto I-30)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 usando (S)-(+)-1-aminoindano en la etapa g. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,25 (s, 1H), 7,48

(d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,34–7,23 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,61–5,56 (m, 1H), 5,50–5,43 (m, 1H), 4,42 (dd, $J = 6,0, 10,0$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 8,0, 10,0$ Hz, 1H), 3,18–3,10 (m, 1H), 3,03–2,97 (m, 1H), 2,75–2,64 (m, 1H), 2,39–2,07 (m, 5H), 1,48 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,57$ min, ES^+ 458 (estándar de AA).

5 **Ejemplo 49:** Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-{[2-(difluorometoxi)bencil]amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-*il*)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-2)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j, usando 2-difluorometoxibencilamina en la etapa f. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,10 (s, 1H), 7,35–7,26 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,17–7,13 (m, 2H), 6,87 (t, $J = 74,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,45–5,20 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,49–4,47 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,6, 9,7$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,3, 9,7$ Hz, 1H), 2,86–2,75 (m, 1H), 2,35–2,19 (m, 3H), 2,07–2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,03$ min, ES^+ 484 (estándar de AF).

Ejemplo 50: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-etinil-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-*il*)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-44)

15 Etapa a: 5-Yodo-7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-*il*]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

A una solución de 7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-*il*]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (363 mg, 0,995 mmol, tal como se preparó en el Ejemplo 1a-f) en DCM (15,0 ml) se añadió *N*-yodosuccinimida (256 mg, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La cromatografía con gel de sílice al eluir con un gradiente del 25 al 100% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título (253 mg, 52%). LC/MS: $R_t = 2,03$ min, ES^+ 492 (estándar de AA).

20 Etapa b: 7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-*il*]-4-metil-5-[(trimetilsilil)etinil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

25 A una suspensión de 5-yodo-7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*]-[1,3]dioxin-6-*il*]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (337 mg, 0,685 mmol), yoduro de cobre (I) (26,0 mg, 0,137 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (48,0 mg, 0,0684 mmol) y DIPEA (0,240 ml, 1,38 mmol) en DMF (20,0 ml) se añadió etiniltrimetilsilano (188 mg, 1,91 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de
30 solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía con gel de sílice al eluir con un gradiente del 0 al 75% de EtOAc en hexanos dio como resultado el compuesto del título (314 mg, 99%). LC/MS: $R_t = 2,38$ min, ES^+ 462 (estándar de AA).

Etapa c: 5-etinil-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-

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

Carbonato de potasio (191 mg, 1,38 mmol) se añadió a una solución de 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-5-[(trimetilsilil)etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (314 mg, 0,680 mmol) en MeOH (10,0 ml) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con
10 solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un aceite (215 mg, 81%). LC/MS: $R_t = 1,94$ min, ES^+ 390 (estándar de AA).

Etapa d: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(5-etinil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-44)

15 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1g-j, usando 5-etinil-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina en la etapa g. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,63 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,47–5,58 (m, 1H), 4,51–4,47 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,5, 10,0$ Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,48–3,46 (m, 1H), 3,13–3,11 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,33–2,20
20 (m, 2H), 2,00–2,12 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,16$ min, ES^+ 351 (estándar de AA).

Ejemplo 51: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-61)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j
25 usando (R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina en la etapa f. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,27 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 3,21$ Hz, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 7,5$, 1H), 7,02 (t, $J = 8,64, 8,64$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,93$ Hz, 1H), 5,67 (t, $J = 6,99, 6,99$ Hz, 1H), 5,56–5,48 (m, 1H), 4,52–4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 9,76, 7,49$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 9,75, 7,44$ Hz, 1H), 3,22–3,14 (m, 1H), 3,02–2,93 (m, 1H), 2,90–2,70 (m, 2H), 2,38–2,04 (m, 5H), ppm. LC/MS: $R_t = 1,10$ min,
30 ES^+ 462 (estándar de AF).

Ejemplo 52: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(4-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-62)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando (S)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en la etapa f. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,05 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H). LC/MS: *R*_t = 1,07 min, ES⁺ 480 (estándar de AF).

Ejemplo 53: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-63)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando (R)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en la etapa f. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,24-7,12 (m, 4H), 6,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,91 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,39 (m, 1H), 4,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,7, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H). LC/MS: *R*_t = 1,16 min, ES⁺ 478 (estándar de AF).

Ejemplo 54: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-((S)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-64)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando (S)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en la etapa f. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,30 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 6,93 (br s, 1H), 5,69-5,50 (m, 2H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,3, 9,5 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,40-2,06 (m, 5H). LC/MS: *R*_t = 1,64 min, ES⁺ 478 (estándar de AA).

Ejemplo 55: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-65)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 usando 4-bromoindan-1-ona. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD, δ): 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,48 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6 Hz, 9,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3 Hz, 9,7 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J = 3,2 Hz, 9,1 Hz, 16,3 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 8,4 Hz, 16,6 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,65 (dtd, J = 3,3 Hz, 8,0 Hz, 12,7 Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,05 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,66 min, ES⁺ 524 (estándar de AA).

Ejemplo 56: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(4-[(1*S*)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-66)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 usando 7-fluoroindan-1-ona. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,48-5,39 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 462 (ácido fórmico estándar).

Etapas a: 1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol

Se cubrió el magnesio (5,02 g, 0,206 mol) en éter seco (50 ml, 0,5 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodo (0,254 g, 0,001 mol) a la reacción, seguido de aproximadamente 1 ml de una solución de 1-cloro-4-(clorometil)-benceno (32,20 g, 0,200 mol) en éter (25,0 ml, 0,238 mol). Se observó una exotermia y la mezcla alcanzó reflujo. La lenta adición de solución se continuó durante 90 minutos para mantener un reflujo moderado. Al completar la adición, la reacción se calentó durante 30 minutos a 45 °C. La reacción se enfrió luego hasta 0 °C. Luego se añadió lentamente isobutiraldehído (25,19 ml, 0,2774 mol) en éter (20 ml, 0,2 mol) durante 2 horas a 0 °C. Al completar la adición la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó luego con hielo (200 g) y se acidificó con HCl 2 M (100 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo dos veces con más éter. La fase orgánica combinada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 0 al 10% de metanol en diclorometano para

obtener el producto, 17,8 g (45%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 7,22 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 3,3 Hz, 13,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 9,4 Hz, 13,7 Hz, 1H), 1,74 (dt, J = 6,5 Hz, 12,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Etapas b: 6-cloro-1,1-dimetilindano

5 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (45,0 ml) al agua (5,00 ml) cuidadosamente y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se agregó en porciones 1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol (17,8 g, 0,0896 mol) durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió luego en hielo y la capa acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para obtener el producto crudo. El residuo se purificó por filtración a través de un tapón de sílice, al eluir con diclorometano, para obtener el producto, 12,6 g (78%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,10 (m, 3H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H).

Etapas c: 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona

15 Se disolvió 6-cloro-1,1-dimetilindano (2,19 g, 0,0121 mol) en acetona (50 ml) y se añadió solución 1,41 M de sulfato de magnesio en agua (9,02 ml), seguido de permanganato de potasio (3,83 g, 0,0242 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió 1:1 agua:isopropanol a la mezcla y se agitó durante 1 hora. La mezcla se evaporó luego hasta un residuo acuoso y se añadió acetato de etilo. La mezcla se filtró, se lavaron los sólidos recolectados con EtOAc y los filtrados se separaron. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 20 al 100% diclorometano en hexanos para obtener el producto, 1,25 g (46%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

25 Etapas d: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(4-((S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto 1-67)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 usando 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-one. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,16 (bs, 1H); 7,22 (bs, 1H); 7,20 (d, J = 3,77 Hz, 1H); 7,16-7,14 (m, 2H); 6,62 (d, J = 3,51 Hz, 1H); 5,91 (t, J = 7,28

Hz, 1H); 5,50–5,40 (m, 1H); 4,49 (t, $J = 3,01$ Hz, 1H); 4,33 (dd, $J = 7,78, 2,00$ Hz); 4,16 (dd, $J = 7,28$ Hz, 2,51 Hz); 2,85–2,74 (m, 1H); 2,53–2,45 (m, 1H); 2,37–2,18 (m, 3H); 2,08–1,94 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). LC/MS: $R_t = 1,42$ min, ES^+ 506 (estándar de AF).

Ejemplo 57: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo (compuesto I-68)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g y luego Ejemplo 2i-j usando (S)-1-aminoindano y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en la etapa 1c. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,30–7,14 (m, 5H), 5,82 (t, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 5,55–5,45 (m, 1H), 4,48–4,44 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 9,72, 7,37$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 9,72, 7,37$ Hz, 1H), 3,11–3,02 (m, 1H), 2,98–2,88 (m, 1H), 2,88–2,73 (m, 1H), 2,71–2,63 (m, 1H), 2,34–2,16 (m, 3H), 2,10–1,96 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,50$ min, ES^+ 462 (estándar de AF).

Ejemplo 58: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-fluoro-4-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-69)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g y luego Ejemplo 2i-j usando (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en la etapa 1c. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,27–7,13 (m, 4H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,31–4,28 (m, 1H), 4,18 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19–3,03 (m, 2H), 2,83–2,75 (m, 1H), 2,34–2,16 (m, 3H), 2,03–1,97 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 1,55$ min, ES^+ 492 (ácido fórmico estándar).

Ejemplo 59: Sulfamato de (1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*S*)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-70)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 41a-d, usando yoduro de etilo en la etapa b. 1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,19 (s, 1H), 7,29–7,17 (m, 5H), 6,65 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,50–5,44 (m, 1H), 4,49–4,48 (m, 1H), 4,42–4,35 (m, 2H), 4,20 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,66–3,56 (m, 2H), 3,51–3,43 (m, 1H), 3,12 (d,

$J = 3,8 \text{ Hz}$, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,37–2,20 (m, 3H), 2,08–2,03 (m, 1H), 1,70–1,56 (m, 1H), 1,53–1,36 (m, 1H), 1,05 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 0,97–0,90 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,59 \text{ min}$, ES^+ 488 (estándar de AA).

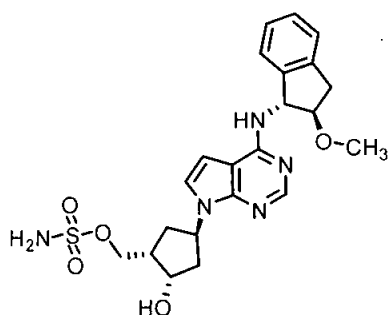
Ejemplo 60: Sulfamato de (1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-(((1R,2S)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
5 (compuesto I-54)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 41a–d, usando yoduro de isopropilo en la etapa b. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,31–7,18 (m, 5H), 6,67 (d, $J = 3,6 \text{ Hz}$, 1H), 5,82 (d, $J = 5,4 \text{ Hz}$, 1H), 5,51–5,44 (m, 1H), 4,53–4,48 (m, 10 2H), 4,37 (dd, $J = 7,6, 9,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,3, 9,7 \text{ Hz}$, 1H), 3,67–3,61 (m, 1H), 3,18–3,02 (m, 2H), 2,84–2,78 (m, 1H), 2,37–2,00 (m, 4H), 1,09 (d, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 3H), 0,93 (d, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 3H). LC/MS: $R_t = 1,68 \text{ min}$, ES^+ 502 (estándar de AA).

Ejemplo 61: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-(((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto
15 I-71)

El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a–j usando (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina en la etapa f. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,29–7,16 (m, 5H), 6,68 (d, $J = 3,8 \text{ Hz}$, 1H), 5,77 (d, $J = 4,5 \text{ Hz}$, 1H), 5,53–5,40 (m, 1H), 4,72–4,68 (m, 1H), 4,51–4,47 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 4,21 (dd, $J = 7,5, 9,8 \text{ Hz}$, 20 1H), 3,24–3,18 (m, 1H), 3,02–2,95 (m, 1H), 2,87–2,78 (m, 1H), 2,39–2,19 (m, 3H), 2,09–2,00 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 0,90 \text{ min}$, ES^+ 460 (ácido fórmico estándar).

Ejemplo 62: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-(((1R,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto
I-72)



Etapa a: 2-[(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona

Una suspensión de (1R,2R)-1-aminoindan-2-ol (1,40 g, 0,00938 mol), anhídrido ftálico (1,39 g, 0,00938 mol) y N,N-diisopropiletilamina (1,63 ml, 0,00935 mol) en tolueno (141 ml) en un recipiente de base redonda de 250 ml equipado con una trampa de Dean-Stark y condensador, se agitó a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta. La CCD mostró una conversión completa de material de partida a una mayor mancha de R_f . ^1H RMN de una muestra de alícuota dividida en EtOAc y agua confirmó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró hasta un sólido de color marrón pálido y blanco pálido, se redisolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con HCl 1 N (2 x 10 ml), NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentraron y se secó a alto vacío para dar el producto en forma de un sólido blanquecino (2,53 g, 97%). ^1H RMN (CDCl_3 400 MHz, δ): 7,86–7,84 (m, 2H), 7,74–7,72 (m, 2H), 7,26–7,25 (m, 2H), 7,20–7,14 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,67 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 7,5, 16,1$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 6,8, 15,8$ Hz, 1H), 2,12 (s, 1H) ppm.

Etapa b: 2-[(1R,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona

A una solución de 2-[(1R,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (0,860 g, 0,00308 mol) en THF (30 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en THF (3,39 ml, 0,00339 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, seguido de la adición de yoduro de metilo (0,575 ml, 0,00924 mol). El baño frío se eliminó y la mezcla de reacción se dejó agitar y se calentó hasta temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se controló por ^1H RMN. La mezcla de reacción se reenfrió luego hasta 0 °C. A la mezcla de reacción se añadió solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en THF (3,39 ml, 0,00339 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de yoduro de metilo (0,575 ml, 0,00924 mol). El baño frío se eliminó y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante

22 h. ^1H RMN indicó 80:20 de producto/material de partida. La reacción se neutralizó con solución acuosa 1 N de HCl y luego se concentró al vacío. El residuo se dividió en EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un
 5 gradiente del hexanos al 10% de EtOAc en hexanos) para obtener el producto (4,18 g, 46%).
 LC/MS: $R_t = 1,90$ min, ES^+ 294 (estándar de AA).

Etapas c: (1*R*,2*R*)-2-metoxiindan-1-amina

A una mezcla de 2-[(1*R*,2*R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (4,13 g, 0,00141 mol) en etanol (3,38 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió
 10 hidrazina (0,0442 ml, 0,0580 mol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a t_a durante la noche. El sólido blanco como subproducto se retiró de la solución. La CCD no mostró material de partida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en DCM y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. ^1H RMN mostró que la reacción no se había completado. El aceite de color amarillo se agitó por ello a reflujo durante 3h. La LCMS confirmó que la reacción estaba
 15 completa. La mezcla de reacción se enfrió hasta t_a , se concentró al vacío, se trituró con DCM, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un aceite amarillo (0,154 g, 64%). LC/MS: $R_t = 0,68$ min, ES^+ 164 (estándar de AA).

Etapas d: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{4-[(1*R*,2*R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-70)

20 El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j usando (1*R*,2*R*)-2-metoxiindan-1-amina en la etapa f. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,22–7,19 (m, 3H), 7,15–7,14 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 5,49–5,51 (m, 1H), 4,50–4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,25–4,18 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (dd, $J = 7,3, 15,8$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 6,8, 15,7$ Hz, 1H), 2,83–2,77 (m, 1H), 2,33–
 25 2,20 (m, 3H), 2,07–2,00 (m, 1H), 1,94 (s, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,51$ min, ES^+ 474 (estándar de AA).

Ejemplo 63: 2-[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxyciclopentil]etansulfonamida (compuesto I-59)

Etapas a: 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-([ter-

30 butil(dimetil)silil]oximetil)ciclopentil]-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-

pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (0,787 g, 0,00216 mol), 1*H*-imidazol (0,588 g, 0,00864 mol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,022 g, 0,00018 mol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (24 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 2 horas, se añadió más cloruro de *ter*-butildimetilsililo (0,500 g, 0,00332 mol) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se neutralizó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 0 al 100% acetato de etilo en diclorometano, para obtener 1,17 g (92%) del compuesto del título. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 8,40 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 7,3 Hz, 15,3 Hz, 1H), 5,46 (ddd, *J* = 4,3 Hz, 8,5 Hz, 18,1 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 7,2 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 6,8 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,75 (dtd, *J* = 4,0 Hz, 7,6 Hz, 11,7 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,22 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 1,96 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 0,90 (s, 18H), 0,08 (s, 12H).

15 Etapa b: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol

7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-4-[(*ter*-butil(dimetil)silil)oximetil]ciclopentil]-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1,66 g, 0,00280 mol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (6,6 ml), agua (6,6 ml, 0,36 mol) y ácido acético (19 ml, 0,34 mol). La solución se calentó luego hasta 40 °C durante la noche. La mezcla después se enfrió y se evaporó, se azeotropeó con tolueno (2 × 50 ml) y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con 0 al 100% acetato de etilo en diclorometano para obtener el producto as un sólido blanco, 1,05 g (74%). LC/MS: *R*_t = 1,68 min, ES⁺ 479 (estándar de AA).

25 Etapa c: (1*R*,2*S*,4*R*)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentancarbaldehído

((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (257,0 mg, 0,0005369 mol) se disolvió en cloruro de metileno (10,0 ml) bajo argón. Se añadieron luego *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (126 mg, 0,00107 mol) y tamices moleculares 4Å (250 mg, recién secado a fuego) y la mezcla se

agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó a continuación perrutenato de tetrapropilamonio VII (18,9 mg, 0,0000537 mol) y la solución verde oscuro resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice, al eluir con DCM (20 ml), seguido de 50% de acetato de etilo en DCM (150 ml). El eluato se evaporó para proveer el producto en forma de un aceite de color verde claro. El residuo se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

Etapa d: Etil 2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilensulfonato

A una solución agitada de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-metansulfónico (285 mg, 0,00110 mol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió, gota a gota, 2,5 M de n-butil-litio en hexano (440 μ L, 0,00110 mol) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó luego durante 30 minutos. A esta solución se añadió, gota a gota, una solución de (1R,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanecarbaldehído (212,0 mg, 0,0004447 mol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a -78°C . La solución rosada resultante se agitó durante 1,5 h a -78°C . La mezcla de reacción se calentó y se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 $\times$ 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 30 al 50% de acetato de etilo en hexano para obtener el producto en forma de un aceite incoloro, 132 mg (51%). LC/MS: $R_t = 2,55$ min, $\text{ES}^+ 583$ (estándar de AA).

Etapa e: 2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etansulfonato de etilo

Se disolvió 2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilensulfonato de etilo (132,0 mg, 0,0002265 mol) en etanol (8,0 ml) y se añadió borhidruro de sodio (42,8 mg, 0,00113 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con solución NH_4Cl y la mezcla se concentró hasta remover el etanol. El residuo acuoso luego se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice 15% acetato de etilo en diclorometano para obtener el producto, 92 mg (69%). LC/MS: $R_t = 2,51$ min, $\text{ES}^+ 585$ (estándar de AA).

Etapa f: 2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etansulfonato de N,N,N-tributilbutan-1-aminio

2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etansulfonato de etilo (92 mg, 0,0001573 mol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (62,0 mg, 0,000168 mol) se disolvieron en acetona (2,5 ml, 0,034 mol) y la mezcla se calentó usando irradiación por microondas a 140 °C durante 70 segundos. La reacción enfriada mixture se concentró hasta sequedad para obtener el producto crudo, 140 mg. LC/MS: R_t = 1,75 min, ES⁺ 557 (estándar de AA).

10 Etapa g: 2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etansulfonamida

Se disolvió 2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etansulfonato de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (66,0 mg, 0,0000744 mol) en cloruro de metileno (2,0 ml, 0,031 mol) y se añadió N,N-dimetilformamida (5,50 µL, 0,0000710 mol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó cloruro de tionilo (50,0 µL, 0,000685 mol) gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró hasta sequedad. El residuo se volvió a azeotropear con tolueno. El residuo se eluyó con un cartucho de sílice (~3 g) con 0 al 10% THF/DCM para obtener el intermediario de cloruro de ácido, 42 mg. El cloruro de ácido se extrajo en una solución 0,500 M de amoníaco en 1,4-dioxano (5,00 ml) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó luego y el residuo se dividió en DCM y agua. La fase orgánica se evaporó para obtener el producto crudo, 35 mg (85%). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 556 (estándar de AA).

25 Etapa h: 2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etansulfonamida (compuesto 1-59)

2-((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etansulfonamida (32 mg, 0,000057 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml, 0,012 mol) y se añadió una solución 1,00 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano (0,100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con un poco de agua y luego se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 0 al 100% de (9:1 EtOAc:EtOH) en DCM, dio como resultado el producto deseado (9 mg, 40%). ^1H -RMN (400 MHz, MeOD, δ): 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,85 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,43 (dddd, $J = 4,2$ Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,35 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,35 (ddd, $J = 1,2$ Hz, 8,1 Hz, 13,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 6H). LC/MS: $R_t = 1,07$ min, ES^+ 442 (estándar de AA).

Ejemplo 64: (E) -2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)etilensulfonamida (compuesto I-73)

Etapa a: $\{[(E)$ -2-((1S,2S,4R)-2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)vinil]sulfonil}carbamato de ter-butilo

Se disolvió $\{[(\text{difenilfosforil})\text{metil}]sulfonil\}$ carbamato de ter-butilo (602 mg, 1,45 mmol) en THF (50,0 ml) bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución 1,60 M de *n*-butil-litio en hexano (1,81 ml, 2,89 mmol) se añadió a -50 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Una solución de (1R,2S,4R)-2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentancarbaldehído (300 mg, 0,60 mmol) en THF (8,0 ml) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Tras neutralizar por adición de agua (200 ml), la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml $\times$ 3). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente del 10 al 60% de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título (84,0 mg, 21%). LC/MS: $R_t = 1,90$ min, ES^+ 654 (estándar de AF).

Etapa b: (E) -2-((1S,2S,4R)-2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilensulfonamida

$\{[(E)$ -2-((1S,2S,4R)-2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)vinil]sulfonil}carbamato de ter-butilo (120 mg, 0,17 mmol) se disolvió en DCM (10,0 ml) bajo una atmósfera de argón y EtOH (0,05 ml, 8,72 mmol) se añadió a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió ZnBr_2 (0,10 mg, 0,44 mmol)

y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Tras neutralizar por adición de agua (20 ml), la mezcla se agitó durante 1 h y luego se extrajo con DCM (30 ml x3). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 10% de MeOH en DCM, para obtener el compuesto del título (91,8 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 554 (estándar de AF).

Etapas c: (E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)etilensulfonamida (compuesto I-73)

Se disolvió (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilensulfonamida (30 mg, 0,05 mmol) en THF (2,00 ml). A esta solución se añadió a temperatura ambiente una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (0,08 ml, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 5 al 15% de MeOH en DCM, para obtener el compuesto del título (21,3 mg, 81%). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,27-7,11 (m, 5H), 6,88 (dd, J = 7,8, 15,1 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,0, 15,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 7,7, 7,8 Hz, 1H), 5,47 (ddd, J = 4,6, 8,6, 18,1 Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,4, 8,8, 15,8 Hz, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,44 (dt, J = 10,0, 13,8 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J = 1,8, 8,3, 13,8 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 4,6, 8,3, 13,8 Hz, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,00 min, ES⁺ 440 (FA de larga pureza).

Ejemplo 65: N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil]sulfamida (compuesto I-56)

Etapas a: (aminosulfonil)[((1S,2S,4R)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]carbamato de *ter*-butilo

((1S,2S,4R)-2-[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (700,0 mg, 0,001462 mol), *N*-Boc-sulfonamida (398 mg, 0,00203 mol) y trifenilfosfina (575 mg, 0,00219 mol) se disolvieron en acetato de etilo (28 ml, 0,28 mol) a 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió

azodicarboxilato de dietilo (350,0 μ L, 0,002223 mol) durante 2–3 min y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla enfriada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 10 al 100% acetato de etilo en hexanos, para obtener el producto as un sólido blanco, 636 mg (66%). LC/MS: R_t = 2,55 min, ES^+ 657 (estándar de AA).

5 Etapa b: (aminosulfonil)[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-2-hidrox ciclopentil)metil]carbamato de ter-butilo

(Aminosulfonil)[((1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)metil]carbamato de ter-butilo (457 mg, 0,000696 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (10,0 ml), ácido clorhídrico acuoso 1,00 M (10,0 ml) y etanol (10,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio (842 mg, 0,0100 mol) a la mezcla, seguido de agua (10 ml). La mezcla se concentró luego hasta ~20 ml del volumen y este residuo acuoso se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 50 ml). Las capas orgánicas separadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 100% acetato de etilo para obtener el

10

15 producto, 362 mg (96%). LC/MS: R_t = 1,77 min, ES^+ 543 (estándar de AA).

Etapa c: N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil]sulfamida (compuesto I-56)

(Aminosulfonil)[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil]carbamato de ter-butilo (345 mg, 0,000636 mol) se disolvió en 2:1 cloruro de metileno:ácido trifluoroacético (20 ml:10 ml) y se dejó reposar durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con tolueno (30 ml) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se resometió luego a las mismas condiciones y se azeotropeó con tolueno tras completar. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 5 al 10% de metanol en diclorometano, para obtener el producto, 135 mg (48%). 1H -

20

25 RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 5,43 (ddd, J = 4,6 Hz, 8,5 Hz, 17,8 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 7,1 Hz, 12,9 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,3 Hz, 8,7 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,33 (ddd, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz, 13,8 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,45 min, ES^+ 443 (estándar de AA).

30 **Ejemplo 66:** N-[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R, 2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-

7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil}sulfamida (compuesto I-74)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 64a-b y Ejemplo 66a-c a partir de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1R, 2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (Ejemplo 41). ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,20 (s, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H) 5,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H) 5,43 (m, 1H), 4,47 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 2,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 4,7 Hz, 9,0 Hz, 13,6 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 6,88 min, ES⁺ 473 (pureza de AA).

10 **Ejemplo 67:** N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil]-N-metilsulfamida (compuesto I-75)

Etap a: N-[(1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil]-N-metilsulfamida

Se disolvió (aminosulfonil)[(1S,2S,4R)-2-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil]carbamato de ter-butilo (108 mg, 0,000164 mol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrahidroaluminato de litio (12,5 mg, 0,000329 mol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 80 minutos. La reacción luego se enfrió, se neutralizó con agua y se acidificó hasta ~pH 6 con HCl 1 M. Esta mezcla luego se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica separada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 10 al 100% de acetato de etilo en hexanos, para obtener el producto, 25 mg (27%). LC/MS: R_t = 2,34 min, ES⁺ 571 (estándar de AA).

Etap a b: N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil]-N-metilsulfamida (compuesto I-75)

25 N-[(1S,2S,4R)-2-[ter-Butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil]-N-metilsulfamida (25,0 mg, 0,0000438 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml), etanol (2,0 ml) y 1,00 M de ácido clorhídrico en agua (2,0 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en metanol y se trató con una solución 7,00 M de amoníaco en metanol (0,1 ml). Los solventes se volvieron a evaporar y el residuo se purificó

30

por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 2 al 10% de metanol en diclorometano para obtener el producto, 9,8 mg (49%). ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 5,84 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,43 (ddd, $J = 4,5$ Hz, 8,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,25 (dd, $J = 8,1$ Hz, 13,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 7,2$ Hz, 13,7 Hz, 1H), 3,05 (ddd, $J = 3,3$ Hz, 8,8 Hz, 15,8 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,34 (ddd, $J = 1,1$ Hz, 7,8 Hz, 13,6 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H). LC/MS: $R_t = 1,51$ min, ES^+ 457 (estándar de AA).

Ejemplo 68: Metansulonato de ((1S,2S,4R)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (compuesto I-76).

Etapa a: Metansulonato de ((1S,2S,4R)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo

((1S,2S,4R)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (0,345 g, 0,721 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5,00 ml, 78,0 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (0,251 ml, 1,80 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de metansulfonilo (0,0669 ml, 0,865 mmol) en una porción. La solución se agitó a 0 °C bajo una atmósfera de argón durante 30 minutos. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,415 g, 89%). LC/MS: $R_t = 2,45$ min, ES^+ 557 (estándar de AA).

Etapa b: ((1S,2S,4R)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetonitrilo.

Metansulonato de ((1S,2S,4R)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (0,415 g, 0,641 mmol) se disolvió en dimetilsulfóxido (7,00 ml, 98,6 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se añadió cianuro de sodio (0,166 g, 3,28 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se calentó durante 24 h adicionales a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 40% de EtOAc en cloruro de metileno, para obtener

el compuesto del título (0,306 g, 98%). LC/MS: $R_t = 1,85$ min, ES^+ 488. (estándar de AF).

Etapa c. ((1S,2S,4R)-2-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetaldehído.

((1S,2S,4R)-2-[[ter-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-

5 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetonitrilo (0,150 g, 0,308 mmol) se disolvió en cloruro de metileno bajo una atmósfera de argón y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en cloruro de metileno, 0,340 ml, 0,340 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Al cabo de una segunda adición de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en cloruro de metileno, 0,340 ml, 0,340 mmol), la solución se agitó
10 durante 30 minutos adicionales a -78 °C. Se realizó una tercera adición de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en cloruro de metileno, 0,340 ml, 0,340 mmol) y la solución se agitó durante otros 30 minutos a -78 °C. La reacción se neutralizó con una solución saturada de tartrato tetrahidratado de sodio y potasio. Se añadió EtOAc y la mezcla se agitó hasta que las capas fuesen claras. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Los
15 extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,160 g, 100%).
LC/MS: $R_t = 1,80$ min, ES^+ 491 (estándar de AF).

Etapa d: 2-((1S,2S,4R)-2-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanol.

20 ((1S,2S,4R)-2-[[ter-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetaldehído (0,164 g, 0,314 mmol) se disolvió en metanol (5,00 ml, 123 mmol) bajo una atmósfera de argón y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,0291 g, 0,754 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó tetrahidroborato de sodio adicional (0,0143 g, 0,377 mmol) y la mezcla de reacción se
25 agitó durante otros 30 minutos. La reacción se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 100% de EtOAc en cloruro de metileno, para obtener el compuesto del título (0,0694 g, 45%). LC/MS: $R_t = 1,65$ min, ES^+ 494 (estándar de AF).

30 Etapa e: Sulfamato de 2-((1S,2S,4R)-2-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-

1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilo

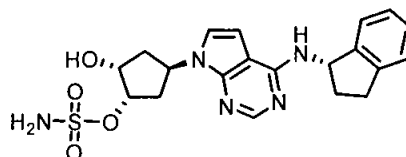
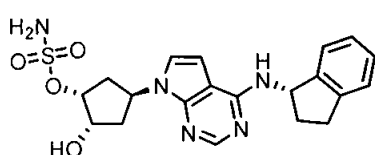
((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanol (0,0694 g, 0,141 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3,00 ml, 57,4 mmol) y cloruro de metileno (2,00 ml, 31,2 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se agregó trietilamina (0,0589 ml, 0,422 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorosulfonamida (2,00 M en acetonitrilo, 0,141 ml) y la solución se calentó de modo inmediato hasta temperatura ambiente. Al cabo de 30 minutos, se agregaron clorosulfonamida adicional (2,00 M en acetonitrilo, 0,141 ml) y trietilamina (0,0589 ml, 0,422 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con metanol y una solución 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 0 al 50% de EtOAc en cloruro de metileno, para dar el compuesto del título (0,0805 g, 55%). LC/MS: R_t = 1,70 min, ES^+ 573 (estándar de AF).

15 Etapla f: Sulfamato de 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilo (compuesto I-76).

Sulfamato de 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilo (0,0442 g, 0,0773 mmol) se disolvió en piridina (0,344 ml, 4,25 mmol) y tetrahidrofurano (0,345 ml, 4,25 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió fluorhidrato de piridina (0,500 ml, 5,55 mmol) se añadió gota a gota. La solución se calentó hasta temperatura ambiente. Al cabo de una hora, se agregó fluorhidrato de piridina (0,500 ml, 5,55 mmol). Al cabo de dos horas, se agregó fluorhidrato de piridina (0,500 ml, 5,55 mmol). La solución se agitó durante 24 h. La reacción se neutralizó con adición gota a gota de bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con 0 al 5% de MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (0,005 g, 0,01 mmol). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,28–7,12 (m, 5H) 6,67(d, J = 3,61 Hz 1H) 5,58 (t, J = 7,44, 7,44 Hz 1H), 5,48–5,40 (m, 1H), 4,40–4,35 (m, 1H), 4,28–4,17 (m, 2H), 3,10–3,02 (m, 1H), 2,98–2,88 (m, 1H), 2,68–2,47 (m, 1H), 2,57–2,47 (m, 1H), 2,38–1,98 (m, 5H), 1,89–1,80 (m, 1H)

ppm. LC/MS: $R_t = 1,25$ min, ES^+ 458 (estándar de AF).

Ejemplo 70: Mezcla diastereomérica de sulfamato de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentilo y sulfamato de (1*R*,2*S*,4*S*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentilo (compuestos I-77 y I-78)



Etap a: Ciclopent-3-en-1-ilmetansulfonato

3-Ciclopenten-1-ol (0,500 g, 5,94 mmol) se agitó en DCM (95 ml). Se añadieron piridina (2,40 ml), *N,N*-dimetilaminopiridina (0,10 g, 1,00 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,690 ml, 8,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. Se adicionaron *N,N*-dimetilaminopiridina (0,14 g, 1,2 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,69 ml, 8,92 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La CCD indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con DCM, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite claro (0,660 g, 68%).

Etap b: 7-Ciclopent-3-en-1-il-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

N-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1,32 g, 5,29 mmol) se azeotropeó con tolueno y se colocó bajo alto vacío durante 30 min. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (17,7 ml), seguido de carbonato de cesio (1,99 g, 6,10 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 min. Se añadió ciclopent-3-en-1-ilmetansulfonato (0,660 g, 4,07 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (12,6 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó con salmuera y se diluyó con H_2O . La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×), se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0 al 5% de MeOH en DCM seguido de 25 al 50% de EtOAc en hexanos, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón pálido (0,684 g, 53%). LC/MS: $R_t = 1,38$ min, ES^+ 317 (estándar de AF).

Etap c: (1*R*,2*S*,4*S*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol

7-Ciclopent-3-en-1-il-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,312 g, 0,986 mmol) se agitó en alcohol ter-bútlico (4,9 ml) y H₂O (4,9 ml). Se añadió AD-mix-□ (Sigma-Aldrich, 1,4 g) y la suspensión se agitó a ta durante la noche. La CCD indicó la conversión completa. La reacción se neutralizó con sulfuro de sodio (1,48 g, 11,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, al eluir con EtOAc, para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,190 g, 55%).

10 Etapa d: Mezcla diastereomérica de sulfamato de (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo y sulfamato de (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo (compuestos I-77 y I-78)

(1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol (0,080 g, 0,23 mmol) se azeotropeó con tolueno y luego se disolvió en acetonitrilo anhidro (2,3 ml). Se añadió piridina (0,0369 ml, 0,458 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución 2 N de clorosulfonamida en acetonitrilo (0,144 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 h y luego se agregó clorosulfonamida 2 N adicional en acetonitrilo (0,028 ml). Al cabo de 30 min, se añadió clorosulfonamida 2 N adicional en acetonitrilo (0,0342 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó con metanol y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa delgada usando DCM:AcCN:MeOH (50:45:5). Se cortó la banda relevante, se lavó con acetona, se filtró y se concentró para dar una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido blanco. (11 mg, 11%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 RMN, δ): 8,36–8,27 (m, 1H); 7,38–7,09 (m, 5H); 6,90–6,80 (m, 1H); 6,36–6,20 (m, 1H); 5,95–5,76 (m, 1H); 5,51–5,22 (m, 2H); 4,83–4,68 (m, 1H); 3,87–3,72 (m, 1H); 3,12–2,83 (m, 2H); 2,75–2,53 (m, 1H); 2,50–2,14 (m, 2H); 2,08–1,79 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 430 (estándar de AF).

También se prepararon los siguientes compuestos adicionales de la fórmula (I):

30 [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (compuesto I-79)

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,32–7,16 (m, 5H), 6,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,50–5,41 (m, 1H), 4,51–4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,53–3,40 (m, 1H), 3,41–3,35 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11–2,95 (m, 3H), 2,84–2,75 (m, 1H), 2,33 (ddd, $J = 1,4, 7,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,29–2,19 (m, 2H), 2,04 (ddd, $J = 4,9, 9,5, 14,2$ Hz, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 11,24$ min, ES^+ 488 (FA de larga pureza).

[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*S*,2*S*)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (compuesto I-80)

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,32–7,16 (m, 5H), 6,64 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,50–5,41 (m, 1H), 4,51–4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,53–3,40 (m, 1H), 3,41–3,35 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11–2,95 (m, 3H), 2,84–2,75 (m, 1H), 2,33 (ddd, $J = 1,4, 7,7, 13,5$ Hz, 1H), 2,29–2,19 (m, 2H), 2,04 (ddd, $J = 4,9, 9,5, 14,2$ Hz, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 11,24$ min, ES^+ 488 (FA de larga pureza).

[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*R*)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (compuesto I-81)

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,32–7,16 (m, 5H), 6,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,50–5,41 (m, 1H), 4,51–4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, $J = 9,7, 7,6$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,4, 9,7$ Hz, 1H), 3,14–3,08 (m, 1H), 2,95–2,88 (m, 1H), 2,83–2,72 (m, 2H), 2,37–2,20 (m, 3H), 2,09–2,00 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 7,93$ min, ES^+ 458 (AA de larga pureza).

[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (compuesto I-82)

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,32–7,16 (m, 5H), 6,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,50–5,41 (m, 1H), 4,51–4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, $J = 9,7, 7,6$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,4, 9,7$ Hz, 1H), 3,14–3,08 (m, 1H), 2,95–2,88 (m, 1H), 2,83–2,72 (m, 2H), 2,37–2,20 (m, 3H), 2,09–2,00 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 7,93$ min, ES^+ 458 (AA de larga pureza).

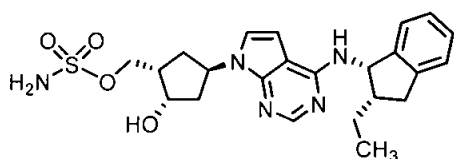
[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*R*)-2-etil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (compuesto I-83)

^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,31–7,15 (m, 5H), 6,66 (d, $J = 3,60$ Hz,

1H), 5,94 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 5,48–5,41 (m, 1H), 4,48 (dd, $J = 3,98, 3,03$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 9,74, 7,58$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 9,73, 7,33$ Hz, 1H), 3,07–3,01 (m, 1H), 2,91–2,76 (m, 2H), 2,65–2,54 (m, 1H), 2,38–2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, $J = 13,95, 9,17, 4,93$ Hz, 1H), 1,59 (ddd, $J = 13,33, 7,40, 5,81$ Hz, 1H), 1,38–1,28 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 8,36$

5 min, ES^+ 472 (AA de larga pureza).

[(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-(4-[[[(1S,2S)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (compuesto I-84)



1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,31–7,15 (m, 5H), 6,66 (d, $J = 3,60$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 7,28$ Hz, 1H), 5,48–5,41 (m, 1H), 4,48 (dd, $J = 3,98, 3,03$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 9,74, 7,58$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 9,73, 7,33$ Hz, 1H), 3,07–3,01 (m, 1H), 2,91–2,76 (m, 2H), 2,65–2,54 (m, 1H), 2,38–2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, $J = 13,95, 9,17, 4,93$ Hz, 1H), 1,59 (ddd, $J = 13,33, 7,40, 5,81$ Hz, 1H), 1,38–1,28 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 8,36$ min, ES^+ 472 (AA de larga pureza).

15 Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-((1R,2S)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo (compuesto I-85)

1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,20 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,15–7,06 (m, 3H), 6,66 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,50–5,40 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 3,3, 7,0$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,3, 9,7$ Hz, 1H), 3,85–3,82 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,84–2,73 (m, 2H), 2,38–2,18 (m, 4H), 2,08–2,18 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,51$ min, ES^+ 488 (estándar de AA).

Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(4-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxiciclopentil)metilo (compuesto I-86)

1H RMN (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,13 (s, 1H), 7,23–7,08 (m, 5H), 6,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,81 (t, $J = 7,69, 15,4$ Hz, 1H), 5,36–5,25 (m, 1H), 4,32 (dd, $J = 7,5, 9,6$ Hz, 1H), 4,13 (dd, $J = 7,3, 9,6$ Hz, 1H), 4,02–4,00 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06–2,98 (m, 1H), 2,94–2,77 (m, 2H), 2,63–2,54 (m, 1H), 2,54–2,48 (m, 1H), 2,18–2,08 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 8,10$ min, ES^+ 458 (estándar de AA).

Ejemplo 69: Preparación de enzima

Todos los números de acceso de proteínas provistos en la presente se refieren a la base de datos Entrez Protein mantenida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

5 Generación de Enzima E1

Según las instrucciones del fabricante, los baculovirus se generaron con Bac-to-Bac Expression System (Invitrogen) para las siguientes proteínas: NAE α no rotulado (APPBP1; NP_003896.1), NAE β con rótulo His N terminal (UBE1C; NP_003959.3), SAE α no rotulado (SAE1; NP_005491.1), SAE β con rótulo His N terminal (UBA2; NP_005490.1), UAE con rótulo His N terminal murino (UBE1X; NP_033483). Los complejos NAE $\square$ /His–NAE $\square$ y SAE $\square$ /His–SAE $\square$ se generaron por coinfección de células Sf9, que se cosecharon después de 48 horas. His–mUAE fue generado por infección única de células Sf9 y cosechadas tras 72 horas. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía de afinidad (Ni–NTA agarosa, Qiagen) con buffer estándar.

15 Generación de enzimas E2

Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) se subclonaron en pGEX (Pharmacia) y se expresaron como proteínas de fusión con rótulo GST N–terminal en *E. coli*. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía de afinidad convencional con buffer estándar.

20 Generación de proteínas Ubl

Nedd8 (NP_006147), Sumo–1 (NP_003343) y Ubicuitina (con codones optimizados) se subclonaron en pFLAG–2 (Sigma) y se expresaron como proteínas de fusión con rótulo Flag N–terminal en *E. coli*. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía convencional con buffer estándar.

25 **Ejemplo 70:** Ensayos de enzima E1.Ensayo de enzima activadora de Nedd8 (NAE) HTRF.

La reacción enzimática NAE totalizó 50 μ L y contenía 50 mM de HEPES (pH 7,5), 0,05% BSA, 5 mM MgCl₂, 20 μ M ATP, 250 μ M GSH, 0,01 μ M Ubc12–GST, 0,075 μ M Nedd8–Flag y 0,28 nM de enzima recombinante humana NAE. La mezcla de reacción enzimática, con y sin compuesto inhibidor, se incubó a 24 °C durante 90 minutos en una placa de 384 cavidades

antes de terminar con 25 μ L de buffer de detención/detección (0,1 M HEPES pH 7,5, 0,05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0,53 nM de anticuerpo monoclonal anti-FLAG M2 con rótulo Criptato de europio (CisBio International) y 8,125 μ g/mL de anticuerpo de alofococianina anti-GST PHYCOLINK de cabra (XL-APC) (Prozyme)). Tras incubación durante 3 horas a 24 °C, se realizó cuantificación de FRET en Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices).

Los compuestos I-1 a I-54, I-56, I-59, I-61 a I-76, y I-79 a I-85 exhibieron valores de IC₅₀ inferiores a o iguales a 10 μ M en este ensayo. Los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-8, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51, I-52, I-54, I-56, I-59, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-76, I-78, I-79, I-80, I-81, I-82, I-83, I-84, y I-85 exhibieron valores de IC₅₀ inferiores a o iguales a 100 nM en este ensayo.

Ensayo de enzima activadora de Sumo(SAE) HTRF.

La reacción enzimática SAE se realizó tal como se indicó con anterioridad para NAE excepto que se reemplazó Ubc12-GST y Nedd8-Flag por 0,01 μ M Ubc9-GST y 0,125 μ M Sumo-Flag respectivamente y la concentración de ATP era de 0,5 μ M. SAE recombinante humano (0,11 nM) era la fuente de la enzima.

Ensayo de enzima activadora de Ubicuitina(UAE) HTRF.

La reacción enzimática SAE se realizó tal como se indicó con anterioridad para NAE excepto que se reemplazó Ubc12-GST y Nedd8-Flag por 0,005 μ M Ubc2-GST y 0,125 μ M Ubicuitina-Flag respectivamente y la concentración de ATP era de 0,1 μ M. UAE recombinante murino (0,3 nM) era la fuente de la enzima.

Ejemplo 71: Ensayos celulares

Compuestos seleccionados de la fórmula (I) se analizaron en ensayos celulares:

25 Ensayo antiproliferativo (WST)

Calu-6 (2400/cavidad) u otras células tumorales en 80 μ L de medio de cultivo adecuado (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen) se sembraron en cavidades de una placa de cultivo celular de 96 cavidades y se incubaron durante 24 horas en un incubador de cultivos tisulares. Los compuestos inhibidores se agregaron en 20 μ L de medio de cultivo a las cavidades y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se

agregó 10% de concentración final de reactivo WST-1 (Roche) a cada cavidad y se incubó durante 3,5 horas (para Calu6) a 37 °C. La densidad óptica de cada cavidad se leyó a 450 nm con un espectrofotómetro (Molecular Devices). Se calculó el porcentaje de inhibición mediante los valores de un control DMSO fijado para 100% de viabilidad.

5 Ensayo antiproliferativo (ATPLite)

Calu-6 (1500 células/cavidad) u otras células tumorales se sembraron en 72 µL de medio de cultivo celular adecuado (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementado con 10% de suero fetal bovino (Invitrogen) en cavidades de una placa de cultivo celular de 384 cavidades recubierta por poli-D-lisina. Los compuestos inhibidores se agregaron en 8 µL 10%DMSO/PBS a las cavidades y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se aspiró en medio de cultivo celular, y quedaron 25 µL en cada cavidad. 25 µL de reactivo ATPlite 1step™ (Perkin Elmer) se agregó a cada cavidad. Se leyó la luminescencia de cada cavidad mediante el LeadSeeker Microplate Reader (Molecular Devices). Se calculó el porcentaje de inhibición mediante los valores de control DMSO fijado para 100% de viabilidad.

15 **Ejemplo 72:** Ensayos In vivo

Compuestos seleccionados de fórmula (I) se analizaron en ensayos in vivo .

Modelo de eficacia de tumor In vivo

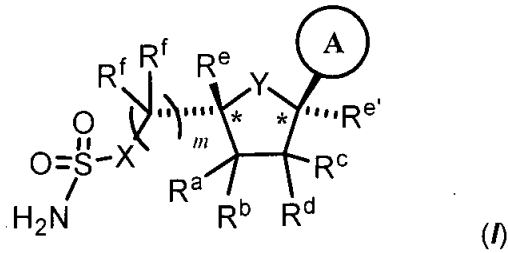
Calu6 (5×10^6 células), HCT116 (2×10^6 células) u otras células tumorales en 100 µL de solución fisiológica con buffer fosfato se inyectaron asépticamente en el espacio subcutáneo den flanco dorsal derecho de ratones hembra desnudos Ncr (edad 5–8 semanas, Charles River) mediante una aguja de calibre 26. Comenzando el día 7 después de la inoculación, se midieron los tumores dos veces por semana mediante un calibre vernier. Se calcularon los volúmenes tumorales mediante procedimientos estándar ($0,5 \times (\text{longitud} \times \text{ancho})$). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 200 mm^3 , se randomizaron los ratones en grupos y se inyectaron por vía intravenosa en la vena de la cola con compuesto inhibidor (100 µL) con diversas dosis y esquemas. Alternativamente, el compuesto inhibidor se puede proveer a ratones por inyección intraperitoneal o subcutánea o administración oral. Todos los grupos control recibieron vehículo solo. Se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal dos veces por semana y se terminó el estudio cuando los tumores control alcanzaron aproximadamente 2000 mm^3 .

La patente y la bibliografía científica referida en la presente establece conocimiento disponible para los expertos en el arte. A menos que se defina otra cosa todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en el arte al cual pertenece la presente invención. Las patentes, solicitudes de patente, y referencias citadas en la presente se incorporan así como referencia en el mismo grado que si cada una de ellas se haya indicado específicamente e individualmente para ser incorporada como referencia. En el caso de inconsistencias, prevalece la presente descripción, incluso las definiciones.

Si bien se han descrito numerosas formas de realización de la presente invención, es aparente que los ejemplos básicos provistos se pueden alterar para cubrir otras formas de realización, que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. En consecuencia, se apreciará que el alcance de la presente invención ha sido representado a en la presente a modo de ejemplo y no pretenden estar limitados por las formas de realización específicas, sino más bien están definidas por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

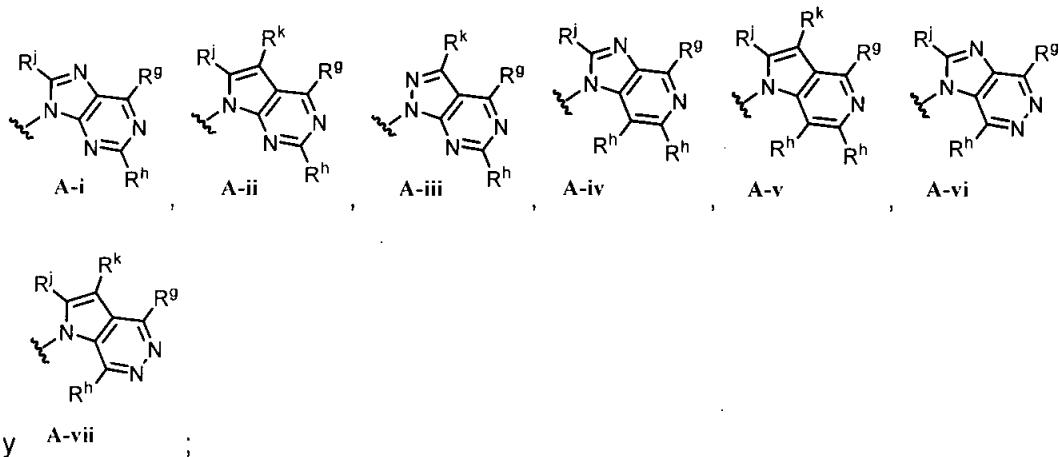
1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

5 configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican una estereoquímica relativa;

Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



10 en donde un átomo de nitrógeno anular en el Anillo A opcionalmente está oxidado;

X es $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})-$ u $-O-$;

Y es $-O-$, $-S-$ o $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o R^a y R^b forman juntos $=O$; o R^a y R^c forman juntos un enlace;

15 R^b está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ; o R^b y R^a forman juntos $=O$; o R^b , tomado junto con R^d y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido

con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^b , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

- 5 R^c está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o R^a y R^c forman juntos un enlace; o R^c y R^d forman juntos $=O$;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ; o R^d y R^c forman juntos $=O$; o R^d , tomado junto con R^b y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^d , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con R^b y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

$R^{e'}$ es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o $R^{e'}$, tomado junto con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o $R^{e'}$, tomado junto con R^d y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo

ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C₁₋₄;

cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄, con la condición de que, si X es -O- o -NH-, R^f no sea flúor; o dos R^f tomados juntos forman =O; o dos R^f, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f, tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C₁₋₄; o un R^f, tomado junto con un R^{f1} adyacente y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo ciclopropilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C₁₋₄; o un R^f y un R^{f1} forman juntos un enlace doble;

cada R^{f1} es, de modo independiente, hidrógeno o flúor; o un R^{f1}, tomado junto con un R^f adyacente y los átomos de carbono intervinientes forma un anillo ciclopropilo, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C₁₋₄; o un R^{f1} y un R^f forman juntos un enlace doble;

R^{f2} es hidrógeno, alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄;

R^g es hidrógeno, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶ o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo heteroarilo;

R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R^m es hidrógeno, flúor, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^m y Rⁿ

forman juntos $=O$ o $=C(R^5)_2$; o R^m y R^e , tomados junto con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ; o R^m y R^e , tomados junto con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo ciclopropano fusionado, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de flúor o alifático C_{1-4} ;

R^n es hidrógeno, flúor o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^m y R^n forman juntos $=O$ o $=C(R^5)_2$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; y

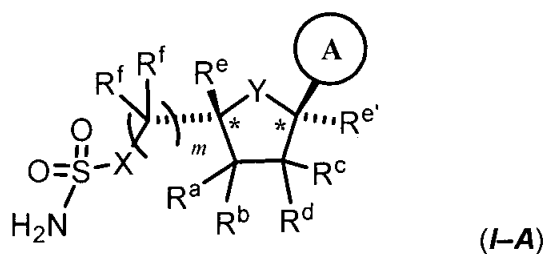
cada R^5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo;

cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o un arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, un alifático, arilo o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

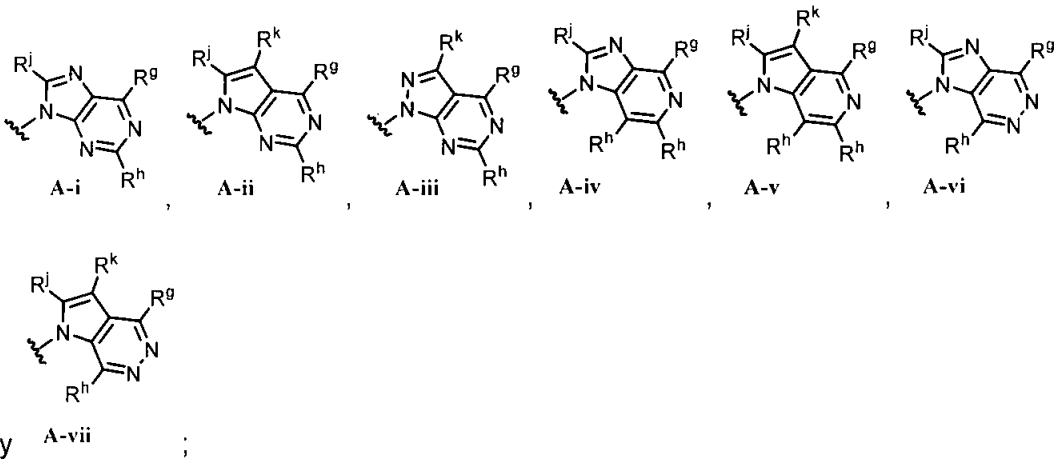
m es 0, 1, 2 ó 3, con la condición de que Y sea $-C(R^m)(R^n)-$ cuando m es 0.

2. Un compuesto de la fórmula (I-A):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, **caracterizado** porque:
configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican una estereoquímica relativa;

5 Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



en donde un átomo de nitrógeno anular en el Anillo A opcionalmente está oxidado;
X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-;

10 Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;

R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶ o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); o R^a y R^c forman juntos un enlace;

15 R^b está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ y fluoroalifático C₁₋₄;

20 R^c está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶ o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en -OR^{5x},

$-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o R^a y R^c forman juntos un enlace;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono
5 intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} , con la
condición de que, si X es $-O-$ o $-NH-$, R^f no sea flúor; o dos R^f tomados juntos forman
 $=O$; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un
10 anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado junto con R^e y los átomos de
carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^g es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-$
 $SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-$
 $N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$,
15 $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-$
 $N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-$
 $N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente
sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ o un grupo
20 alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo
heteroarilo;

R^k es hidrógeno, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^m es hidrógeno, flúor, $-N(R^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; y

25 R^n es hidrógeno, flúor o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o

R^m y R^n forman juntos $=O$ o $=C(R^5)_2$;

cada R^4 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo,
heteroarilo o grupo heterociclilo; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados
junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros
30 opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos

del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; y

cada R^5 es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo;

cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o un arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

cada R^6 es, de modo independiente, un alifático, arilo o grupo heteroarilo opcionalmente sustituido; y

m es 1, 2 ó 3.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque:

R^9 es hidrógeno, alifático C_{1-6} , fluoroalifático C_{1-6} , halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$ y $-V^1-T^1-R^{2g}$;

T^1 es una cadena de alquilenos C_{1-6} sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} seleccionados, de modo independiente, en donde la cadena de alquilenos está opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$ o $-C(R^6)=N-O-$ y en donde T^1 o una de sus porciones forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 miembros;

V^1 es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-$

$N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$ o $-C(R^6)=N-O-$;

5 cada R^{19} es, de modo independiente, un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R^{29} es, de modo independiente, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ o $-C(R^6)=N-OR^5$;

10

cada R^{3a} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en $-F$, $-OH$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-CO_2H$, $-CO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$;

15

cada R^{3b} es, de modo independiente, un alifático C_{1-3} opcionalmente sustituido con R^{3a} o R^7 o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros; y

20

cada R^7 es, de modo independiente, un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado** por una o varias de las siguientes características:

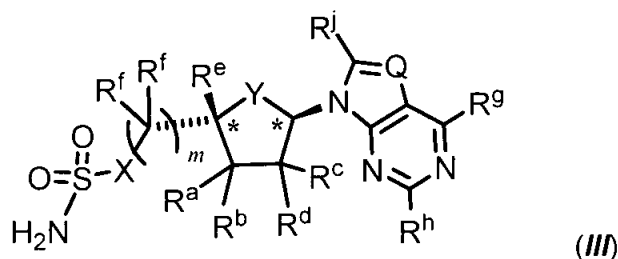
25

- (a) X es $-O-$;
- (b) Y es $-O-$ o $-CH_2-$;
- (c) R^a es $-OH$;
- (d) R^b y R^d son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, flúor o alifático C_{1-4} ;
- (e) R^c es hidrógeno, flúor u $-OR^5$;
- (f) R^e y R^e son cada uno hidrógeno;

30

- (g) cada R^f es hidrógeno;
- (h) cada R^h es hidrógeno;
- (i) R^j es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;
- (j) R^k es hidrógeno, halo o alifático C_{1-4} ;
- 5 (k) m es 1; y
- (l) las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican una estereoquímica absoluta.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado** por la fórmula (III):



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde Q es $=N-$ o $=C(R^k)-$.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** porque:

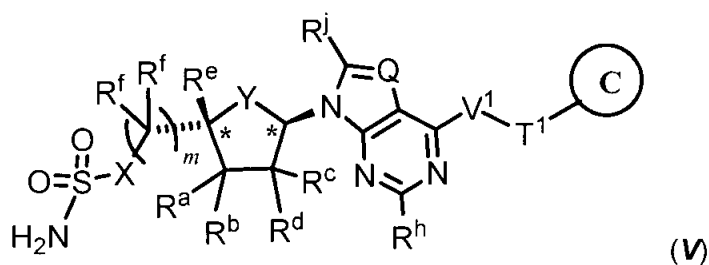
R^g es $-V^1-T^1-R^{1g}$, $-V^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{1g}$ o $-T^1-V^1-R^{1g}$;

V^1 es $-C(R^5)=C(R^5)$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$ o $-N(R^4)-$;

T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y

R^{1g} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático mono- o bicíclico opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado** por la fórmula (V):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

V^1 es $-N(R^8)-$, $-O-$ o $-S-$;

R^8 es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

T^1 es una cadena de alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y

Anillo C es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 3 a 8 miembros o un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cualquiera de cuyos anillos está sustituido con 0-2 R^0 y 0-2 R^{80} ;

cada R^0 es, de modo independiente, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^0 en el mismo átomo de carbono del anillo saturado, tomado junto con el átomo de carbono, forman un anillo cicloalifático o heterociclilo espirocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o dos R^0 adyacentes, tomados junto con los átomos de anillo intervinientes, forman un anillo aromático o no aromático fusionado opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

cada R^{80} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alifático C_{1-4} , fluoroalifático C_{1-4} , halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede

estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

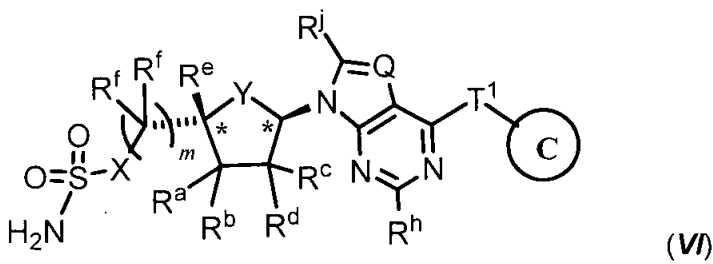
5 R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0–2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S; y cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o an opcionalmente sustituido arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} –alquilo (C_{1-4}).

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado** porque:

10 T^1 es una cadena de alquilenos C_{1-2} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y

15 Anillo C es un anillo cicloalifático C_{3-6} , fenilo, oxazolilo o isoxazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0–2 R^{80} y opcionalmente está fusionado a un anillo benceno, dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** por la fórmula (VI):



20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

T^1 es una cadena de alquilenos C_{1-4} opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ y $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y

25

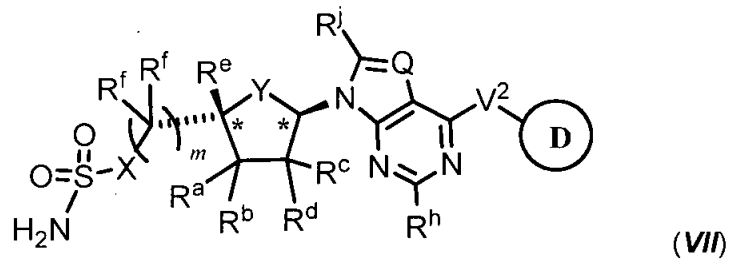
Anillo C es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 3 a 8 miembros o un anillo arilo o heteroarilo

- de 5 ó 6 miembros, cualquiera de cuyos anillos está sustituido con 0-2 R^o y 0-2 R^{8o};
- cada R^o es, de modo independiente, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵,
-SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -
N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -
N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -
C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-
N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -
C(R⁶)=N-OR⁵ o un alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo,
heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^o en el mismo átomo
de carbono del anillo saturado, tomado junto con el átomo de carbono, forman un
anillo cicloalifático o heterociclilo espirocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente
sustituido; o dos R^o adyacentes, tomados junto con los átomos de anillo
intervenientes, forman un anillo aromático o no aromático fusionado
opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de
anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;
- cada R^{8o} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en alifático
C₁₋₄, fluoroalifático C₁₋₄, halo, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}) o un alifático C₁₋₄ o
fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -
C(O)N(R^{4x})(R^{4y});
- R^{4x} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o ar C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), cuya porción arilo
puede estar opcionalmente sustituida;
- R^{4y} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, ar C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), cuya porción arilo puede
estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6
miembros opcionalmente sustituido; o
- R^{4x} y R^{4y}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo
heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo
de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N,
O y S; y cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o
an opcionalmente sustituido arilo C₆₋₁₀ o ar C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄).
- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado** porque:

T¹ es una cadena de alquileo C₁₋₂ opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados, de modo independiente, de flúor o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} y -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); y.

Anillo C es fenilo, que está sustituido con 0-2 R^{8o} y opcionalmente está fusionado a un anillo benceno, dioxolano o dioxano opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** por la fórmula (VII):



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

V² es -N(R⁸)-, -O- o -S-;
R⁸ es hidrógeno o alifático C₁₋₄; y

Anillo D es un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclicos opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, **caracterizado** porque el Anillo D está seleccionado del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque:

cada átomo de carbono del anillo saturado sustituible en el Anillo **D** no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -R^p;

5 cada átomo de carbono del anillo insaturado sustituible en el Anillo **D** no está sustituido o está sustituido con -R^p;

cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en el Anillo **D** no está sustituido o está sustituido con -R^{9p};

cada R^p es, de modo independiente, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -

10 S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵ o un alifático opcionalmente

15 sustituido o un grupo arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido; y

cada R^{9p} es, de modo independiente, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con R³ o R⁷.

20

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado** porque:

cada R^p está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, alifático C₁₋₆, fluoroalifático C₁₋₆, -R^{1p}, -R^{2p}, -T²-R^{1p} y -T²-R^{2p}; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido;

25

T² es una cadena de alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituida con R^{3a} o R^{3b};

cada R^{1p} es, de modo independiente, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido; y

cada R^{2p} es, de modo independiente, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -

30 S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-

$N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ o $-C(R^6)=N-OR^5$.

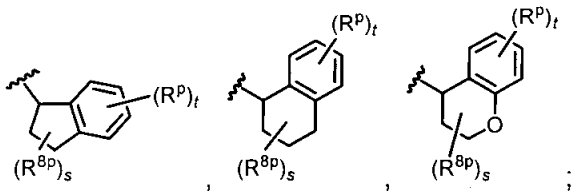
5 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizado** porque el Anillo **D** es un indanilo, tetrahidronaftilo o cromanilo opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, **caracterizado** porque:

V^1 es $-N(R^8)-$;

el Anillo **D** está seleccionado del grupo que consiste en:

10



cada R^p está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

15

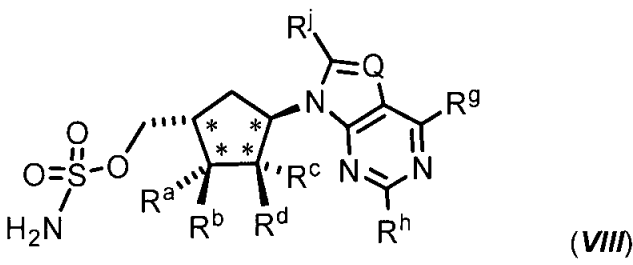
cada R^{8p} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, con la condición de que R^{8p} sea distinto de $-OR^{5x}$ o $-N(R^{4x})(R^{4y})$ esté ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo y con la condición de que también cuando dos R^{8p} están unidos al mismo átomo de carbono, uno deba estar seleccionado del grupo que consiste en flúor, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ y alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono forman juntos $=O$ o $=C(R^{5x})_2$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono se toman juntos con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

20

25 s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

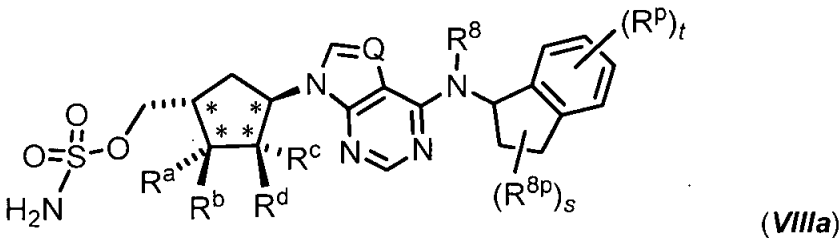
t es 0, 1 ó 2.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado** por la fórmula (VIII):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican una estereoquímica absoluta.

5 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado** por la fórmula (VIIIa):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^a es -OH;

R^b y R^d son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, flúor o alifático C₁₋₄;

10 R^c es hidrógeno, flúor u -OR^{5x};

R⁸ es hidrógeno o alifático C₁₋₄;

cada R^p está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, -OR^{5x}, -

N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

15 cada R^{8p} está seleccionado, de modo independiente, del grupo que consiste en flúor, -OR^{5x}, -

N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) o un alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), con la

condición de que R^{8p} sea distinto de -OR^{5x} o -N(R^{4x})(R^{4y}) cuando esté ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo y con la condición de que también

20 cuando dos R^{8p} están unidos al mismo átomo de carbono, uno deba estar seleccionado del grupo que consiste en flúor, -CO₂R^{5x}, -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) y alifático C₁₋₄ o fluoroalifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -

C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono forman juntos =O o =C(R^{5x})₂;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} , ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}), cuya porción arilo puede estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6

5 miembros opcionalmente sustituido; o

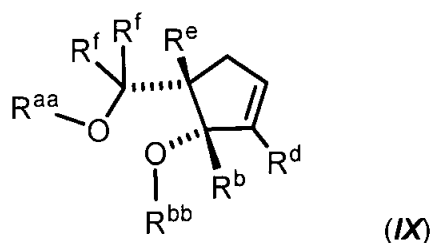
R^{4x} y R^{4y} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

10 cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fluoroalquilo C_{1-4} o un arilo C_{6-10} o ar C_{6-10} -alquilo (C_{1-4}) opcionalmente sustituido;

s es 0, 1 ó 2; y

t es 0, 1 ó 2.

19. Un compuesto de la fórmula (IX):



15

caracterizado porque:

las configuraciones estereoquímicas representadas indican una estereoquímica absoluta;

R^b está seleccionado del grupo que consiste en flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ;

20

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

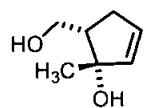
cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

25

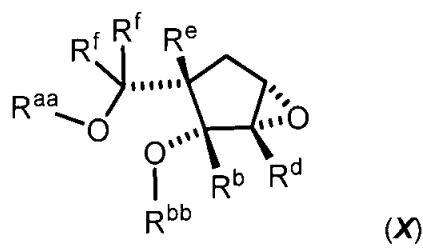
R^{aa} y R^{bb} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo o

R^{aa} y R^{bb} forman juntos un grupo protector de diol cíclico.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizado** porque está representado por la fórmula:



5 21. Un compuesto de la fórmula (X):



caracterizado porque:

las configuraciones estereoquímicas representadas indican una estereoquímica absoluta;

R^b está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático

10 C_{1-4} ;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático

C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

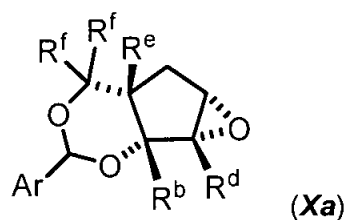
15 cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

20 R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

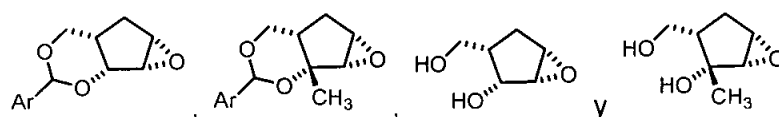
R^{aa} y R^{bb} forman juntos un grupo protector de diol cíclico.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, **caracterizado** por la fórmula (Xa):

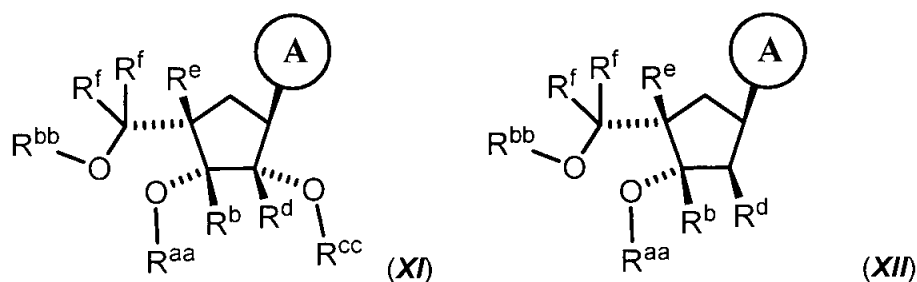


en donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, **caracterizado** porque está
5 seleccionado del grupo que consiste en:



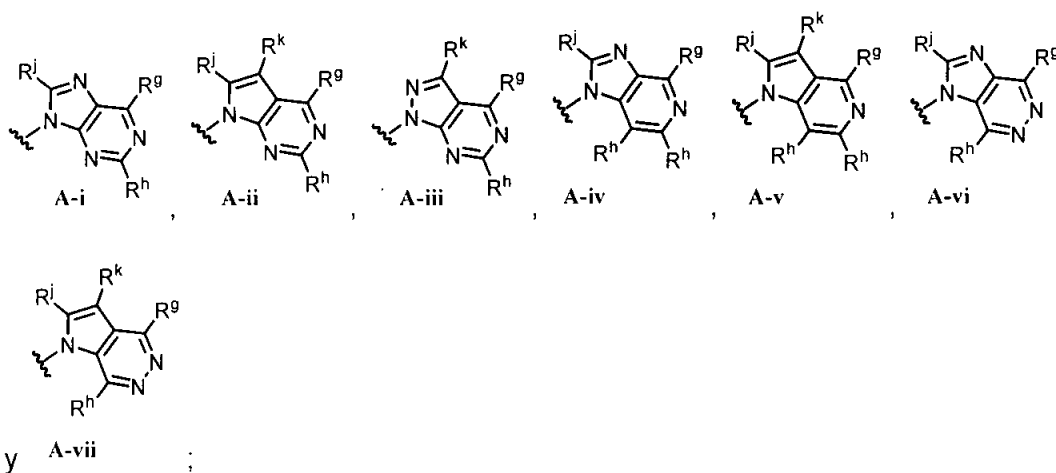
24. Un compuesto de la fórmula (XI) o de la fórmula (XII):



caracterizado porque:

- 10 las configuraciones estereoquímicas representadas indican una estereoquímica absoluta;

Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



en donde un átomo de nitrógeno anular en el Anillo A opcionalmente está oxidado;

- 15 R^b está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ y fluoroalifático
C₁₋₄;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C₁₋₄ y fluoroalifático

C_{1-4} ;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} ; o dos R^f ,

- 5 tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^g es hidrógeno, halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

- 10 cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{alifático } C_{1-4})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-(\text{alifático } C_{1-4})$, $-\text{N}(\text{alifático } C_{1-4})_2$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-(\text{alifático } C_{1-4})$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^i es hidrógeno, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo heteroarilo;

- 20 R^k es hidrógeno, halo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

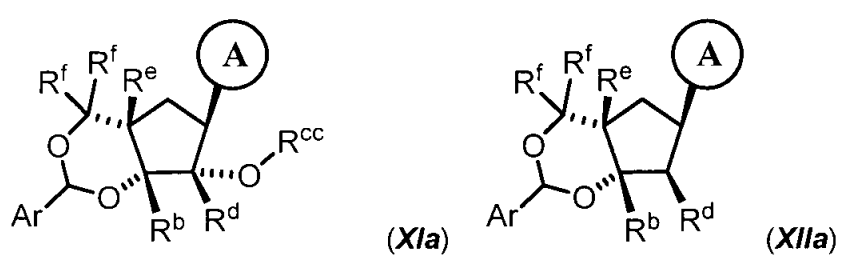
R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

R^{cc} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

R^{aa} y R^{bb} forman juntos un grupo protector de diol cíclico; o

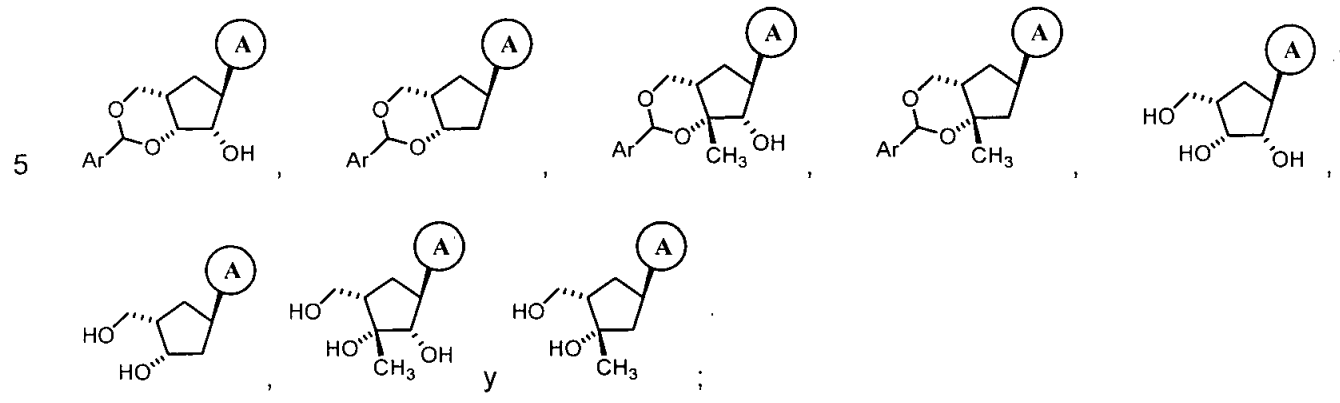
- 25 R^{aa} y R^{cc} forman juntos un grupo protector de diol cíclico.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado por la fórmula (XIa) o (XIa)



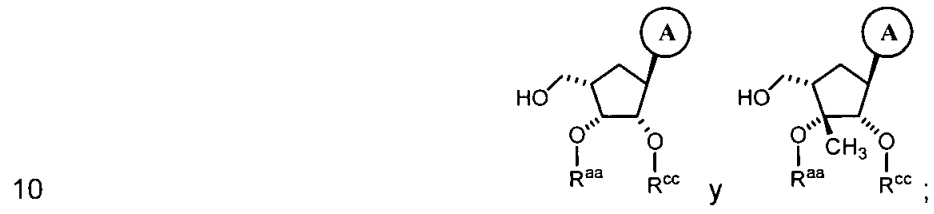
en donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, seleccionado del grupo que consiste en:



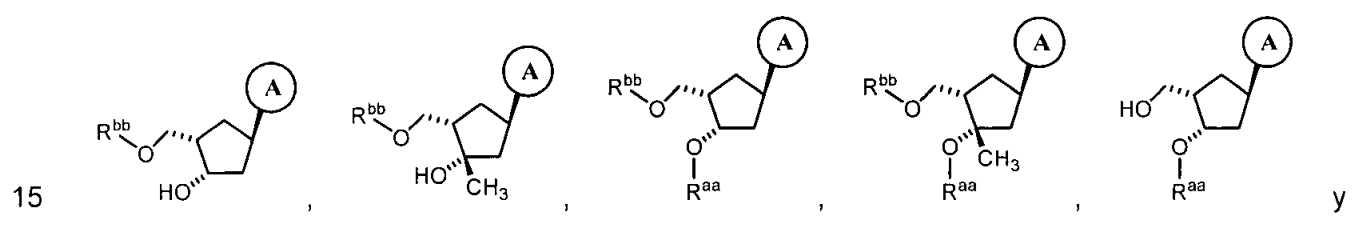
caracterizado porque Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido.

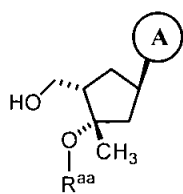
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, seleccionado del grupo que consiste en:



caracterizado porque R^{aa} y R^{cc} son cada uno, de modo independiente, un grupo protector de hidroxilo o R^{aa} y R^{cc} forman juntos un grupo protector de diol cíclico.

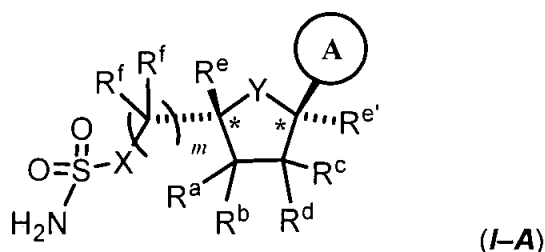
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, seleccionado del grupo que consiste en:





caracterizado porque R^{aa} y R^{bb} son cada uno, de modo independiente, un grupo protector de hidroxilo.

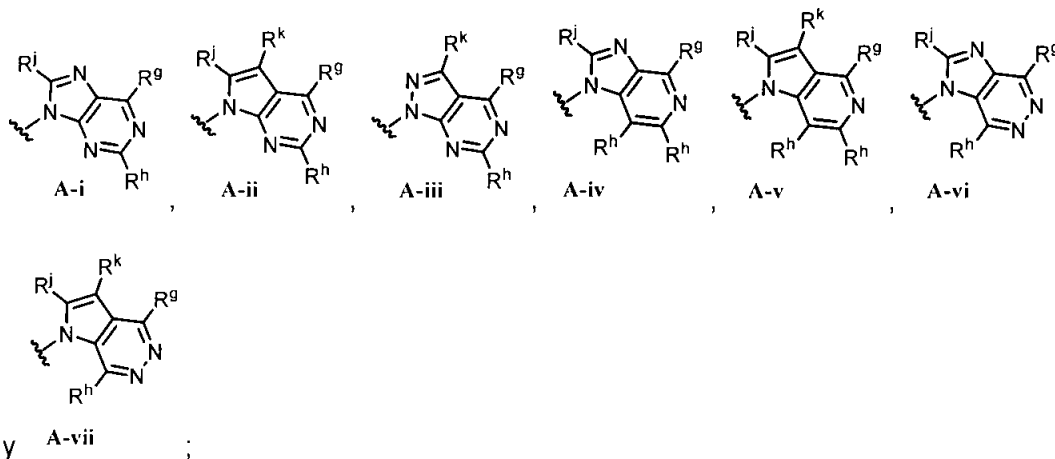
29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I-A):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, **caracterizada** porque:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones con asterisco indican una estereoquímica relativa;

Anillo A está seleccionado del grupo que consiste en:



en donde un átomo de nitrógeno anular en el Anillo A opcionalmente está oxidado;

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$ u $-\text{O}-$;

Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ o $-\text{C}(\text{R}^m)(\text{R}^n)-$;

- 15 R^a está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; o R^a y R^c forman juntos un enlace;

R^b está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ;

R^c está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ o un alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados, de modo independiente, del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o R^a y R^c forman juntos un enlace;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} y fluoroalifático C_{1-4} ;

10 R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ; o R^e , tomado junto con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^e es hidrógeno o alifático C_{1-4} ;

15 cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, flúor, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4} , con la condición de que, si X es $-O-$ o $-NH-$, R^f no sea flúor; o dos R^f tomados juntos forman $=O$; o dos R^f , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

20 R^g es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

25 cada R^h es, de modo independiente, hidrógeno, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ o un alifático opcionalmente sustituido, arilo o grupo heteroarilo;

R^k es hidrógeno, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

30 R^m es hidrógeno, flúor, $-N(R^4)_2$ o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; y

Rⁿ es hidrógeno, flúor o un grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o

R^m y Rⁿ forman juntos =O o =C(R⁵)₂;

cada R⁴ es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo o grupo heterociclilo; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, tomados
5 junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros
opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos
del anillo seleccionados, de modo independiente, de N, O y S;

R^{4x} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o ar C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), cuya porción arilo
puede estar opcionalmente sustituida;

10 R^{4y} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄, ar C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄), cuya porción arilo puede
estar opcionalmente sustituida o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6
miembros opcionalmente sustituido; o

R^{4x} y R^{4y}, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo
heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo
15 de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados, de modo independiente, de N,
O y S; y

cada R⁵ es, de modo independiente, hidrógeno o un alifático opcionalmente sustituido, arilo,
heteroarilo o grupo heterociclilo;

cada R^{5x} es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fluoroalquilo C₁₋₄ o un arilo C₆₋₁₀ o
20 ar C₆₋₁₀-alquilo (C₁₋₄) opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es, de modo independiente, un alifático, arilo o grupo heteroarilo opcionalmente
sustituido; y

m es 1, 2 ó 3; y

un portador farmacéuticamente aceptable.

25 30. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, **caracterizada** porque
está formulada para administrar a un paciente humano.

31. Un método de reducción de una actividad de la enzima E1 en una muestra,
caracterizado porque comprende la puesta en contacto de la muestra con un compuesto de
acuerdo con la reivindicación 1.

30 32. El método de acuerdo con la reivindicación 31, **caracterizado** porque la enzima E1 está

seleccionada del grupo que consiste en NAE, UAE y SAE.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque la enzima E1 es NAE.

34. Un método para tratar cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende la
5 administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

35. El método de acuerdo con la reivindicación 34, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer hematológico.

36. Un método para tratar un trastorno de respuesta inmunológica o trastorno de la proliferación celular vascular en un paciente que lo necesita, que comprende la administración
10 al paciente de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

RESUMEN

INHIBIDORES DE ENZIMAS ACTIVADORAS E1

Compuestos que inhiben las enzimas activadoras E1, composiciones farmacéuticas que
5 comprenden los compuestos y los métodos para usar los compuestos. Los compuestos son de
utilidad para el tratamiento de trastornos, en particular los trastornos de proliferación celular,
que incluyen cánceres, trastornos inflamatorios y neurodegenerativos; e inflamación asociada
con infección y caquexia.

279


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional:

 (71) Solicitante(s) **MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

 (72) Inventor(es) **STEVEN P. LANGSTON, EDWARD J. OLHAVA, STEPAN VYSKOCIL**

 (74) Apoderado: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

(30) Prioridad

(31) N° Prioridad

32)

Fecha

(33) País

60/764.487

02/02/2006

US

(85) Fecha inicio fase nacional: 22 de julio de 2007

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 16/08/2007

Fecha de presentación de la solicitud: 31/01/2007

N° publicación: WO 2007/092213 A2

N° de solicitud PCT/US2007/002560

 (54) Título: **INHIBIDORES DE ENZIMAS ACTIVADORAS E1**



No. 08-083536- -00000-0000

Fecha: 2008-08-12 14:33:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 280

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	(X)	(X)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	(X)
- Descripción de la invención	(X)	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	(X)
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	(X)

COMPLETA (X) INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de 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 ()

EZQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma responsable: Diego

Fecha: 12-08-08

2082

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC

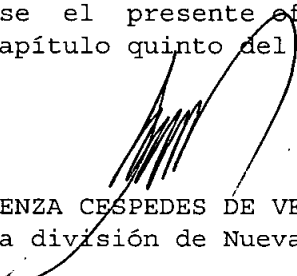
REFERENCIA	Radicación No.	8 83536
	Solicitud internacional	PCT/US2007/002560
	Fecha inicio fase nacional	02/09/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11602

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 2 SET. 2008,
adpall