

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022669-00005-0000

Fecha: 2009-07-06 14:46:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 189

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

②

Nombre: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.

IDENTIFICACIÓN

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

C.C. ☐

NIT ☐

Domicilio: Cambridge, Massachusetts 02139
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

C.E. ☐

Otro ☐

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Cual ☐

Teléfono:

Fax:

Número

E-mail:

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Calle 94A # 7A-01

C.C. ☒

NIT ☐

Teléfono: 610 74 20 Fax: 610 74 80

C.E. ☐

Otro ☐

E-mail: info@castellanos.co.com

Número

2.930.616

Cual

TPA

2698

④

Numero de Expediente:

09.022.669

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nueva descripción modificada en la cual se han realizado correcciones tipográficas, especialmente en las párrafos [91], [165], [190], [391], y [0426]

⑥

Comprobante de pago No.

09-47,853

Fecha

2 de julio de 2009

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒

Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE

LUIS PATIÑO LEIV

FIRMA

[Handwritten Signature]

CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20234

6 JUL 2009

337
20234
399

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 47,828
FECHA : JULIO 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022669- -00005-0000

Fecha: 2009-07-06 14:46:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 587 SOLTUDCORREC Folios: 189

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	111078925	02/07/2009	3,151,000.00

===== CONCEPTO =====

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
TOTAL :	111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA AFECTADO AL EXPEDIENTE No. _____

338
P 20234
338

COMPUESTOS DE HETEROARILLO ÚTILES COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DE ACTIVACIÓN E1

Reivindicación de prioridad

[001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la patente provisional estadounidense No. 60/836,158, presentada el 8 de agosto de 2006, la cual es incorporada en su totalidad a la presente como referencia.

Campo de la invención

[002] La invención se relaciona con los compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de varios desórdenes, particularmente desórdenes de proliferación de células, incluyendo distintos tipos de cáncer, y trastornos inflamatorios. En particular, la invención provee compuestos que inhiben la actividad de las enzimas de activación de tipo E1.

Antecedentes de la invención

[003] La modificación post-translacional de las proteínas por las moléculas de tipo ubiquitina (ubls) es un importante proceso regulador dentro de las células, que juega un rol clave en el control de muchos procesos biológicos incluyendo la división celular, la señalización celular y la respuesta inmune. Las Ubls son pequeñas proteínas que se encuentran unidas de forma covalente a una lisina en una proteína blanco a través de un enlace de isopéptido con una glicina C-terminal de la ubl. La molécula de tipo ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína blanco y puede afectar propiedades tales como interacciones proteína-proteína, actividad enzimática, estabilidad y localización celular del blanco.

[004] La ubiquitina y otras ubls son activadas por una enzima específica E1 que cataliza la formación de un intermediario del acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula ubl activada es luego transferida al residuo de cisteína catalítica dentro de la enzima E1 a través de la formación de un intermediario de ligadura de tioéster. El intermediario de ubl-E1 y asociado E2, dando como resultado un intercambio de tioéster en donde la ubl es transferida a la cisteína de sitio activo del E2. Después se conjuga la ubl a la proteína blanco, ya sea directamente o en conjunción con una ligasa E3, a través de la formación de una ligadura de isopéptido con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína blanco.

[005] La consecuencia biológica de la modificación de la ubl depende del blanco en cuestión. La ubiquitina es, de las ubls, la mejor caracterizada y una consecuencia de la modificación por medio de ubiquitinación es la degradación de las proteínas

poli-ubiquitinadas por el proteasoma 26S. La ubiquitina se conjuga para sus proteínas blanco a través de una cascada enzimática que involucra su enzima de activación específica E1, Uba1 (enzima de activación de ubiquitina, UAE), una enzima que conjuga de la familia de E2s, y una ligasa ubiquitina de cualquiera de las clases RING o HECT de E3s. Ver, Huang *et al.*, *Oncogene*, 23:1958-71 (2004). La especificidad del blanco se controla mediante una combinación particular de proteína E2 y E3, con >40 E2s y >100 E3s conocidos hasta el momento. Además de la ubiquitina, hay al menos 10 proteínas del tipo ubiquitina, cada una de las cuales, se cree es activada por una enzima de activación específica E1 y procesada a través de vías de conjugación corriente abajo similares pero distintas. Otras ubls para las cuales las enzimas de activación E1 han sido identificadas incluyen Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) y la familia SUMO (Aos1-Uba2).

[006] La ubl Nedd8 es activada por la enzima de activación Nedd8- de heterodímero (APPBP1-Uba3) (NAE) y es transferida a un único E2 (Ubc12), dando como resultado final la ligadura a proteínas cullin. La función de neddilación es la activación de ligasas ubiquitinas basadas en cullin que están involucradas en la ubiquitinación y por lo tanto en el rendimiento de muchos ciclos de la célula y de las proteínas de señalización de célula, incluyendo p27 y I-κB. Ver Pan *et al.*, *Oncogene*. 23:1985-97 (2004). El SUMO ubl es activado por el la enzima de activación sumo de heterodímero (Aos1-Uba2) (SAE) y es transferido a un único E2 (Ubc9), y luego es coordinado con ligasas E3 múltiples, dando como resultado finalmente la sumoilación de proteínas blanco. La modificación Sumo puede afectar la localización celular de proteínas blanco y de proteínas modificadas por miembros de la familia SUMO se encuentran involucrados en el transporte nuclear, la transducción de señal y la respuesta al estrés. Ver Seeler and Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 4:690-9, (2003). La función de sumoilación incluye la activación de las vías de (por ejemplo, citoquina, WNT, factor de crecimiento, y señalización de hormonas esteroideas) involucradas en la regulación de la transcripción; al igual que las vías involucradas en el control de la integridad genómica (por ejemplo, replicación de ADN, respuesta al daño, recombinación y reparación de ADN). Ver Muller *et al.*, *Oncogene*. 23:1998-2006, (2004). Hay otras ubls (e.g., ISG15, FAT10, Apg12p) para las cuales las funciones biológicas siguen siendo investigadas.

[007] Una vía particular de importancia que se regula a través de la actividad de enzimas de activación E1 es la vía de la proteasoma-ubiquitina (UPP). Tal como se discutió con anterioridad, las enzimas UAE y NAE regulan la UPP en dos etapas diferentes en la cascada de ubiquitinación. La UAE activa la ubiquitina en la primera

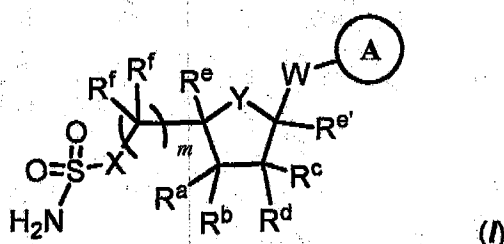
etapa de la cascada, mientras que la NAE, a través de la activación Nedd8, es responsable por la activación de las ligasas basadas en cullin, las cuales a su vez, son requeridas para la transferencia final de la ubiquitina a ciertas proteínas blanco. Se requiere una vía funcional UPP para el mantenimiento normal de la célula. La UPP juega un rol central en el rendimiento de muchas proteínas reguladoras clave involucradas en la transcripción, el progreso del ciclo celular y la apoptosis, todos los cuales son importantes en los estados de enfermedad, incluyendo las células tumorales. Ver, *por ejemplo*, 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). Las células que proliferan son particularmente sensibles a la inhibición de UPP. Ver, Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: 855-860 (1977). El rol de la vía UPP en la oncogenesis ha conducido a la investigación de la inhibición de proteasoma como una potencial terapia contra el cáncer. Por ejemplo, la modulación de la vía UPP a través de la inhibición de la proteasoma 26S por VELCADE® (bortezomib) ha probado ser un tratamiento efectivo en ciertos tipos de cáncer y ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple y linfoma de la célula del manto que han recibido al menos un tratamiento anterior. Ejemplos de proteínas cuyos niveles son controlados por las ligasa ubiquitina con base cullin que se encuentran corriente abajo con actividad de NAE y UAE incluyen en inhibidor p27^{Kip1} de CDK y el inhibidor IκB de NFκB. Ver, Podust *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 4579-4584 (2000), and Read *et al.*, *Mol. Cell Biol.*, 20: 2326-2333 (2000). Se espera que la inhibición de la degradación de p27 bloquee el progreso de las células a través de las fases G1 y S del ciclo celular. El interferir con la degradación de IκB debería prevenir la localización nuclear de NF-κB, la transcripción de varios genes dependientes de NF-κB asociados con el fenotipo maligno, y la resistencia a las terapias citotóxicas estándar. Adicionalmente, NF-κB juega un rol clave en la expresión de un número de mediadores pro-inflamatorios, implicando un rol para dichos inhibidores en las enfermedades inflamatorias. Además, la inhibición de UPP ha sido implicada como un blanco útil para adicionales enfermedades, tales como desórdenes inflamatorios, incluyendo, *por ejemplo*, artritis reumatoidea, asma, esclerosis múltiple, soriasis y herida por perfusión; desórdenes neurodegenerativos, incluyendo, *por ejemplo*, Mal de Parkinson, Mal de Alzheimer, trastorno de la repetición del triplete; dolor neuropático; desórdenes de isquemias, *por ejemplo*, apoplejía, infarto, desórdenes del riñón; y caquexia. Ver, *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).

[008] Poner como blanco enzimas de activación E1 provee una oportunidad única de interferir con una variedad de importantes vías bioquímicas para mantener la integridad de la división celular y de la señalización celular. Las enzimas de activación E1 activan en la primera de las vías de conjugación de ubl; de esta forma, la inhibición de una enzima de activación E1 específicamente modulará las consecuencias biológicas corriente abajo de la modificación ubl. Como tal, la inhibición de estas enzimas de activación, y la inhibición resultante de los efectos corriente abajo de la conjugación ubl, representa un método de interferir con la integridad de la división celular, señalización celular, y diversos aspectos de la fisiología celular que son importantes para los mecanismos de enfermedad. De esta forma, las enzimas E1 tales como UAE, NAE, y SAE, como reguladores de diversas funciones celulares, son blancos terapéuticos potencialmente importantes para la identificación de nuevos enfoques para el tratamiento de enfermedades y desórdenes.

Descripción de la invención

[009] Esta invención provee compuestos que son inhibidores efectivos de las enzimas de activación E1, en particular de NAE. Los compuestos son útiles para inhibir la actividad de E1 *in vitro* e *in vivo*, y son útiles para el tratamiento de desórdenes de proliferación de células, en particular de los distintos tipos de cáncer, y otros desórdenes asociados con la actividad de E1. Los compuestos de la invención son de la fórmula general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo con contenido de nitrógeno de 6 miembros, fusionado opcionalmente a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterocíclico de 5 o 6 miembros, en donde uno o ambos anillos es sustituido opcionalmente y un átomo de nitrógeno del anillo es oxidado opcionalmente;

W is -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -CH(R¹)-, -CF(R¹)-, -NH-, -N(R¹)-, -O-, -S-, o -NHC(O)-;

R^1 es C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático; o R^1 es una C_{2-4} cadena de alquileo que se encuentra unida a una composición anillar en un Anillo A para formar un anillo fusionado de 5, 6, o 7 miembros, en donde la cadena alquileo es opcionalmente sustituida con C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $=O$, $-CN$, o $-C(O)N(R^4)_2$;

X es $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, o $-O-$;

Y es $-O-$, $-S-$, o $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados 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 conjuntamente forman una ligadura;

R^b se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático, y C_{1-4} fluoroalifático;

R^c se selecciona a partir del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de el 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 conjuntamente forman una ligadura;

R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático, y C_{1-4} fluoroalifático;

R^e es hidrógeno, o C_{1-4} alifático; o R^e , tomados conjuntamente con R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espiro cíclico de 3- a 6-miembros; o R^e , tomado conjuntamente con R^m y los átomos de carbono intervinientes, conforman un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o C_{1-4} alifático;

R^e es hidrógeno o C_{1-4} alifático; o R^e , se toman conjuntamente con R^m y los átomos de carbono intervinientes, conforman un anillo de ciclopropano fusionado, el cual es sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre fluoro o C_{1-4} alifático;

cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático, o C_{1-4} fluoro alifático; o dos R^f tomados conjuntamente conforman $=O$; o dos R^f , tomados

conjuntamente con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomados conjuntamente con R^e y los átomos de carbono intervinientes, conforman un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R^m es hidrógeno, fluoro, $-N(R^4)_2$, o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^m y R^n conjuntamente forman $=O$ o $=C(R^5)_2$; o R^m y R^e , tomados conjuntamente con los átomos de carbono intervinientes, conforman un anillo de ciclopropano fusionado, el cual es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o C_{1-4} alifático; o R^m y R^e , tomados conjuntamente con los átomos de carbono intervinientes, conforman un anillo de ciclopropano fusionado, el cual es sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre fluoro o C_{1-4} alifático;

R^n es hidrógeno, fluoro, o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^m y R^n conjuntamente forman $=O$ o $=C(R^5)_2$;

cada R^4 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido; o dos R^4 en el mismo átomo de nitrógeno, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, con forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que presenta además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S;

R^{4x} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, cuya porción arilo puede ser opcionalmente sustituida;

R^{4y} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, cuya porción arilo puede ser opcionalmente sustituida; o un anillo arilo, heteroarilo, o eterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente;

R^{4x} y R^{4y} , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, conforman un anillo heterocíclico de 4- a 8-miembros opcionalmente sustituido que presenta, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S; y

cada R^5 independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^{5x} independientemente es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, o un C_{6-10} arilo o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo- opcionalmente sustituido;

cada R^6 independientemente es un grupo alifático, arilo o heteroarilo; y

m es 1, 2, o 3.

[010] Los compuestos de la invención incluyen aquellos descritos en general con anterioridad, y se encuentran adicionalmente definidos e ilustrados por la descripción detallada y ejemplos de la presente.

[011] Tal como se utiliza en la presente, el término "E1," "enzima E1," o "enzima de activación E1" se refiere a una de una familia relacionada de enzimas de activación dependientes de ATP relacionadas con la activación o la promoción de ubiquitina o conjugación de tipo ubiquitina (colectivamente "ubl") a las moléculas blanco. La función de las enzimas de activación E1 a través de la formación intermedia de adenilación/tioéster para transferir la ubl apropiada a la respectiva enzima E2 que conjuga a través de una reacción de transtiolación. La resultante ubl-E2 activada promueve la conjugación final de la ubl a una proteína blanco. Una variedad de proteínas celulares que juegan un papel clave en la señalización celular, ciclo de la célula, y la producción de las proteínas, son sustratos para la conjugación ubl la cual es regulada a través de las células de activación E1 (*por ejemplo*, NAE, UAE, SAE). A menos de que sea indicado de otro modo por el contexto, el término "enzima E1" se refiere a cualquier proteína enzima de activación E1, incluyendo, pero sin limitarse a, la enzima de activación nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), enzima de activación ubiquitina (UAE (Uba1)), enzima de activación sumo (SAE (Aos1/Uba2)), o enzima de activación ISG15 (Ube1L). Preferentemente, el término "enzima E1" se refiere a la NAE, SAE o UAE humanas, y más preferentemente se refiere a NAE.

[012] El término "inhibidor enzima E1" o "inhibidor de enzima E1" se utiliza para designar un compuesto que presenta una estructura tal como se describe en la presente, que es capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática E1 significa reducir la habilidad de una enzima E1 para activar la conjugación de tipo ubiquitina (ubl) a un sustrato de proteína o péptido (*por ejemplo*, ubiquitinación, neddilación, sumoilación). En varias formas de realización, la mencionada reducción de la actividad de enzima E1 es al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 75%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, o al menos alrededor de 99%. En varias formas de realización, la concentración de inhibidor de enzima E1 requerida para reducir la actividad enzimática E1 es menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 500 nM, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM, o menor de alrededor de 10 nM.

[013] En algunas formas de realización, la mencionada inhibición es selectiva, es

decir, que el inhibidor de enzima E1 reduce la habilidad de una o más enzimas E1 (por ejemplo, NAE, UAE, o SAE) para promover la conjugación ubi en el sustrato péptido o proteína en una concentración que es menor, preferentemente 2-veces, 5-veces, 10-veces, 50-veces, o 100-veces menor, que la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado. En dichas formas de realización, el inhibidor de enzima E1 reduce la actividad de una enzima E1 en una concentración que es menor que la que se requiere del inhibidor 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, preferentemente de una que está implicada en la regulación de vías involucradas en el cáncer (por ejemplo, NAE y UAE).

[014] El término "alrededor de" se utiliza en la presente para designar: aproximadamente, en la región de, a grandes rasgos y cerca de. Cuando el término "alrededor de" se utiliza conjuntamente con un rango numérico, modifica el rango, extendiendo su alcance por arriba y por debajo de los valores numéricos designados. En general, el término "alrededor de" se utiliza en la presente para modificar un valor numérico por sobre y por debajo de el valor establecido por una variación del 10%.

[015] El término "alifático", tal como se utiliza en la presente, significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena recta, ramificada o cíclica que son completamente saturados o que contienen una o más unidades de no saturación, pero que no son aromáticos. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquínico o alquénico sustituidos, no sustituidos, lineales, ramificados o cíclicos y sus híbridos, tales como cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquénico)alquilo o (cicloalquilo)alquénico. En varias formas de realización, el grupo alifático tiene de uno a diez, uno a ocho, uno a seis, uno a cuatro, o uno, dos, o tres carbonos.

[016] Los términos "alquilo", "alquénico", y "alquínico", utilizados o como parte de una porción más larga, se refieren a un grupo alifático de cadena recta y ramificada que presentan de uno a doce átomos de carbono. A los propósitos de la presente invención, el término "alquilo" será usado cuando el átomo de carbono que une un grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir la no saturación de otros átomos de carbono. De esta forma, 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.

[017] A los propósitos de la presente invención, el término "alquénico" se utilizará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma

parte de una ligadura doble carbono-carbono. Los grupos alquénilos incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, y 1-hexenilo.

[018] A los propósitos de la presente invención, el término "alquinilo" se utilizará cuando el átomo de carbono que une un grupo alifático al resto de la molécula forma parte de una ligadura triple carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, y 1-hexinilo.

[019] El término "cicloalifático", utilizado solo o como parte de una porción mayor, se refiere a un sistema de anillo alifático cíclico parcialmente no saturado o saturado que presenta de 3 a alrededor de 14 miembros, en donde el sistema de anillo alifático es sustituido opcionalmente. En ciertas formas de realización, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que presenta anillos con 3-8 o 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo. En ciertas formas de realización, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico fusionado o puenteado que presenta anillos con 6-12, 6-10, o 6-8 átomos de carbono, en donde cualquier anillo individual en el sistema de anillo bicíclico tiene 3-8 miembros.

[020] En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático, tomados conjuntamente con los átomos del anillo interviniente, forman un anillo fusionado opcionalmente sustituido aromático con 5 a 6 miembros o no aromático con 3 a 8 miembros que presenta 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta forma, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que son fusionados a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo alifático. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxalinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo alifático.

[021] Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquénilo" y "haloalcoxi" se refiere a un grupo alifático, alquilo, alquénilo o alcoxi, según sea el caso, que es sustituido con uno o más átomos halógenos. Tal como se utiliza 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 fluoro. Ejemplos no limitantes de fluoroalifáticos incluyen $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, y $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

[022] Los términos "arilo" y "ar-", utilizados por si mismos o como parte de una porción mayor, *por ejemplo*, "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a un

347
347

hidrocarburo aromático de C_6 a C_{14} , que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales pueden ser opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo arilo C_{6-10} . Los grupos arilo incluyen, pero sin limitarse, fenilo, naftilo, y antracenilo. En algunas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, tomados conjuntamente con los átomos de anillos intervinientes, forman un anillo opcionalmente sustituido fusionado aromático con 5 a 6 miembros o no aromático con 4 a 8 miembros que presenta 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta forma, el término "arilo", tal como se utiliza en la presente, incluye grupos en los cuales un anillo aromático se fusiona a uno o más anillos heteroarilo, cicloalifático, o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillo fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, 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, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "arilo" puede utilizarse intercambiabilmente con los términos "grupo arilo", "porción arilo", y "anillo arilo".

[023] Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido de forma covalente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales independientemente es sustituido opcionalmente. Preferentemente, el grupo aralquilo es C_{6-10} aril(C_{1-6})alquilo, incluyendo, pero sin limitarse a, benzilo, fenetilo, y naftilmetilo.

[024] Los términos "heteroaril" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de una porción mayor, *por ejemplo*, heteroaralquilo, o "heteroaralkoxi", se refiere a grupos que presentan de 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo; que presentan 6, 10, o 14 π electrones compartidos en un orden cíclico; y que presentan, además de los átomos de carbono, de 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. De este modo, cuando es utilizado en relación a un átomo de anillo de un heteroarilo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno oxidado (como en óxido de piridina N). Ciertos átomos de nitrógeno de grupos heteroarilo de 5 miembros también son sustituibles, tal como se define en más detalle a continuación. Los grupos

heteroarilos son, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo.

[025] En ciertas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heteroarilo, tomado en forma con los átomos de de los anillos intervinientes, forman un anillo opcionalmente sustituido fusionado aromático con 5- a 6-miembros o no aromático con 4- a 8-miembros que presentan 0-3 heteroátomos de anillos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. De esta forma, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", tal como se utilizan en la presente, también incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático es fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifáticos, o heterocíclico, en donde el radical o punto de unión se encuentra en un anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzoienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" puede ser utilizado intercambiabilmente con los términos "anillo de heteroarilo", o "grupo heteroarilo", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que son opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo independientemente son sustituidas opcionalmente.

[026] Tal como se utiliza en la presente, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillo aromático" se refiere a un grupo mono-, bi-, o tricíclico opcionalmente sustituido que presenta 0-6, preferentemente 0-4 heteroátomos de, y que presenta 6, 10, o 14 π electrones compartidos en un orden cíclico. De este modo, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillo aromático" abarca ambos, los grupos arilo y heteroarilo.

[027] Tal como se utiliza en la presente, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" son utilizados intercambiabilmente y se refieren a un monocíclico con 3 a 7 miembros estables, o una porción heterocíclica bicíclica fusionada de 7 a 10 miembros o puenteada de 6 a 10 miembros que sea saturada o parcialmente no saturada, y que presenta, adicionalmente a los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definen con anterioridad. Cuando se lo utiliza en referencia a un átomo de anillo de un

heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo heterocíclico que presenta 1-3 heteroátomos seleccionado de entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolil), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrodinilo sustituido *N*). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede ser sustituido opcionalmente. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente no saturados incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofuranilo, tetrahydrothienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.

[028] En ciertas formas de realización, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, tomados conjuntamente con los átomos de anillo intervinientes, forman un anillo fusionado sustituido opcionalmente aromático de 5 a 6 miembros no aromático de 3 a 8 miembros que presentan 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N, y S. De esta forma, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "porción heterocíclica", y "radical heterocíclico", son utilizados intercambiabilmente en la presente, e incluye grupos en los cuales el anillo heterocíclico está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, en donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferentemente mono-, bi-, o tricíclico, más preferentemente mono- o bicíclico. El término "heterocíclicilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en donde las porciones de alquilo y heterocíclico independientemente son opcionalmente sustituidas.

[029] Tal como se utiliza en la presente, el término "parcialmente no saturado" se refiere a una porción del anillo que incluye al menos una ligadura doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente no saturado" abarca los anillos que presentan múltiples sitios de no saturación, pero no incluye las porciones arilo o heteroarilo, tal como se las define en la presente.

[030] El término "grupo de conexión" o "conector" significa una porción orgánica que conecta dos partes de un compuesto. Los conectores usualmente comprenden un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-,

o una cadena de átomos, tal como una cadena alquileo. La masa molecular de un conector es típicamente en el rango de aproximadamente 14 a 200, preferentemente en el rango de 14 a 96 con una Longitud de hasta alrededor de seis átomos. En ciertas formas de realización, el conector es una cadena de alquileo C_{1-6} que es opcionalmente sustituida.

[031] El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileo" es un grupo de polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un entero positivo, preferentemente de uno a seis, de uno a cuatro, de uno a tres, de uno a dos, o de dos a tres. Una cadena alquileo sustituida es un grupo de polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno metileno son reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido. Una cadena alquileo también puede ser sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

[032] Una cadena alquileo también puede ser opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena alquileo es "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metileno interna es reemplazada con el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales que interrumpen" adecuados incluyen $-C(R^*)=C(R^*)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^*)-$, $-N(R^*)-$, $-N(R^*)CO-$, $-N(R^*)C(O)N(R^*)-$, $-N(R^*)CO_2-$, $-C(O)N(R^*)-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^*)-$, $-C(NR^*)=N-$, $-C(OR^*)=N-$, $-N(R^*)-N(R^*)-$, o $-N(R^*)S(O)_2-$. Cada R^* , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido, o dos R^* en el mismo átomo de nitrógeno, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de cinco a ocho miembros que presenta, además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos de anillo seleccionados de entre N, O, y S. Cada R^* independientemente es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido.

[033] Ejemplos de cadenas alquileo C_{3-6} que han sido "interrumpidas" con $-O-$ incluyen $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$, y $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Otros ejemplos de cadenas alquileo que son "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen $-CH_2GCH_2-$, $-CH_2G(CH_2)_2-$, $-CH_2G(CH_2)_3-$, $-CH_2G(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2GCH_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)_2-$, y $-(CH_2)_4G(CH_2)-$, en donde G es uno de un del grupo funcional de "interrupción" enumerados anteriormente.

[034] Para una mayor claridad, todos los grupos bivalentes descritos en la presente, incluyendo, *por ejemplo*, los conectores de la cadena alquileo descritos anteriormente y las variables D, E, F, G, Q, U, W, Y, V¹, T¹, T², T³, y T⁴ deben ser leídos de izquierda a derecha, con la correspondiente lectura de izquierda a derecha de la fórmula o estructura en la cual aparece la variable. Cuando los grupos bivalentes están contenidos dentro de un anillo, una lectura de izquierda a derecha de la variable corresponde a una lectura en el sentido de las agujas del reloj de la estructura del anillo en la cual aparece la variable.

[035] Una persona experta en el arte reconocerá que cuando una cadena alquileo con una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no son suficientemente estables para su uso farmacéutico. Solo los compuestos estables o posibles químicamente se encuentran dentro de la esfera de la presente invención. Un compuesto posible o estable químicamente es uno en el cual la estructura química no es sustancialmente alterada cuando se la mantiene a temperatura ambiente de alrededor de -80 °C a alrededor de +40 °C, preferentemente alrededor de -20 °C a alrededor de +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones reactivas químicamente, por al menos una semana, o un compuesto que mantenga su integridad durante la suficiente cantidad de tiempo como para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica al paciente

[036] El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente, significa que un radical de hidrógeno de la porción designada se reemplaza con el radical de un sustituyente específico, siempre que la sustitución de cómo resultado un compuesto estable o posible químicamente. El término "sustituible", cuando se lo utiliza en referencia a un átomo designado, significa que el átomo unido es un radical hidrógeno, que puede ser reemplazado con el radical de un sustituyente adecuado.

[037] La expresión "uno o más sustituyentes", tal como se la utiliza en la presente, se refiere a un número de sustituyentes que va desde uno al número máximo de sustituyentes posibles sobre la base del número de sitios de ligadura disponibles, siempre que se cumplan las condiciones antes mencionadas de estabilidad y posibilidad química. A menos que sea indicado de otro modo, 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 utiliza en la presente, el término "seleccionados independientemente" significa que pueden seleccionarse el mismo o diferentes valores para instancias múltiples de una variable dada en un único compuesto.

350
352
350

[038] Un grupo arilo (incluyendo la porción arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo la porción heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y similares) puede contener uno o más sutituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono no saturado de un grupo arilo o heteroarilo incluye -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{NR}^*\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)\text{C}(=\text{NR}^*)-\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, y $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^*)-\text{N}(\text{R}^*)_2$, en donde R° es un grupo arilo o alifático opcionalmente sustituido, y R^* y R^* son tal como se definen anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, tomados en forma conjunta con sus átomos intervinientes, forman un anillo no saturado o parcialmente saturado de 5- a 6-miembros que presenta 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O, y S.

[039] Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático pueden ser sustituido con uno o más sustituyentes Ejemplos de sustituyentes adecuados del carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático, incluye, pero sin limitarse a, aquellos enumerados anteriormente para el carbono saturado de un grupo arilo o heteroarilo y los siguientes: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$, o $=\text{N}-\text{R}^*$, en donde $=$ representa una doble ligadura, y cada R^* y R° es tal como se los definió anteriormente. La persona con conocimientos del arte reconocerá que los sustituyentes que se encuentran unidos por medio de una doble ligadura requieren reemplazar dos de los radicales hidrógeno en el átomo de carbono sustituible. Para mayor claridad, el término "alifático sustituido" se refiere a un grupo alifático que tiene al menos un sustituyente no alifático.

[040] Los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico incluyen $-\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^*)_2$, y $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^\circ$; en donde cada R^* y R° es de la manera que se definió anteriormente.

[041] A menos que se establezca de otra manera, las estructuras representadas en la presente pretenden incluir compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos enriquecidos de manera isotópica. 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 carbono por un carbono ^{13}C o ^{14}C enriquecido, se encuentran dentro del alcance de la invención.

[042] También será evidente para un experto en el arte que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas, todas esas formas tautoméricas de los compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención. A menos que se defina expresamente la configuración estereoquímica, las estructuras representadas en la presente pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por lo tanto, a menos que se indique de otra manera, los isómeros estereoquímicos simples, así como también las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos se encuentran dentro del alcance de la invención. A modo de ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), en donde R^a es hidroxilo, pueden tener configuración *R* o *S* en el átomo de carbono que contiene R^a . Ambos isómeros estereoquímicos *R* y *S*, así como también sus mezclas, están incluidos dentro del alcance de la invención.

[043] A menos que se indique de otra manera, cuando la configuración estereoquímica en un centro asimétrico determinado es definida por la estructura, la configuración representada indica estereoquímica relativa respecto de otros centros asimétricos en la molécula. Cuando la configuración estereoquímica es definida por el nombre químico, las designaciones (rel), (*R**) y (*S**) indican estereoquímica relativa, mientras que las designaciones (+), (-), (*R*), (*S*) y (abs) indican estereoquímica absoluta.

[044] En los compuestos de la fórmula (I), donde se define estereoquímica relativa, la pureza diastereomérica del compuesto preferentemente es al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, aún más preferentemente al menos 95%, y con mayor preferencia al menos 99%. Tal como se usa en la presente, el término "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa representada, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereómeros presentes.

[045] En algunas formas de realización, las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta así como también relativa. Preferentemente, la pureza enantiomérica del compuesto es al menos 80%, más preferentemente al menos 90%, aún más preferentemente al menos 95%, y con mayor preferencia al menos 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 sus enantiómeros.

[046] Los métodos para determinar la pureza diastereomérica y enantiomérica son bien conocidos en el arte. La pureza diastereomérica se puede determinar mediante cualquier método analítico capaz de distinguir de manera cuantitativa entre un compuesto y su diastereómero. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR), cromatografía de gas (GC) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). De manera similar, la pureza enantiomérica se puede determinar mediante cualquier método analítico capaz de distinguir de manera cuantitativa entre un compuesto y su enantiómero. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, GC o HPLC, usando un material de empaquetamiento de columna quiral. Los enantiómeros también se pueden distinguir mediante NMR si primero son derivados con un agente de derivación ópticamente enriquecido, por ejemplo, ácido de Mosher.

[047] En los compuestos de la fórmula (I), X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{NH}-$, o $-\text{O}-$. En algunas formas de realización, X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, o $-\text{O}-$. En ciertas formas de realización, X es $-\text{NH}-$ o $-\text{O}-$. En ciertas formas de realización en particular, X es $-\text{O}-$.

[048] En los compuestos de la fórmula (I), Y es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{C}(\text{R}^m)(\text{R}^n)-$, donde R^m y R^n son de la manera que se describió anteriormente. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, fluoro, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})_2$, o $\text{C}_{1-4} \text{ alifático}$. En algunas otras formas de realización, R^m y R^n juntos forman $=\text{O}$. En otras formas de realización, R^m y R^e , tomados en forma conjunta con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o $\text{C}_{1-4} \text{ alifático}$; o R^m y R^e , tomados en forma conjunta con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o $\text{C}_{1-4} \text{ alifático}$. En ciertas formas de realización, Y es $-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2$. En ciertas formas de realización en particular, Y es $-\text{CH}_2$.

[049] En los compuestos de la fórmula (I), W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHF}-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}(\text{R}^1)-$, $-\text{CF}(\text{R}^1)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{NHC}(\text{O})-$, donde R^1 es $\text{C}_{1-4} \text{ alifático}$ o $\text{C}_{1-4} \text{ fluoroalifático}$, o R^1 es una cadena de $\text{C}_{2-4} \text{ alquileo}$ que está unida a una posición del anillo en el Anillo A para formar un anillo fusionado de 5, 6, ó 7 miembros, en donde la cadena de alquileo es opcionalmente sustituida con $\text{C}_{1-4} \text{ alifático}$, $\text{C}_{1-4} \text{ fluoroalifático}$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$. En algunas formas de realización, W es $-\text{CH}(\text{R}^1)-$ o $-\text{N}(\text{R}^1)-$, y R^1 es una cadena de $\text{C}_{2-3} \text{ alquileo}$ que está unida a una posición del anillo en el Anillo

A para formar un anillo fusionado de 5 ó 6 miembros, en donde la cadena de alquileo es opcionalmente sustituida con C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $=O$, $-CN$, o $-C(O)N(R^4)_2$. En algunas otras formas de realización, W es $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, o $-NHC(O)-$. En ciertas formas de realización, W es $-O-$, $-NH-$, o $-NHC(O)-$. En ciertas formas de realización en particular, W es $-NH-$.

[050] En los compuestos de la fórmula (I), R^a es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados 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 juntos forman una ligadura. En algunas formas de realización, R^a es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-CN$, N_3 , C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$, y $-OC(O)OR^5$. En algunas formas de realización, R^a es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, y fluoro. En ciertas formas de realización, R^a es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$, y fluoro. En ciertas formas de realización en particular, R^a es $-OH$.

[051] En los compuestos de la fórmula (I), R^c es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-CN$, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados 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 juntos forman una ligadura. En algunas formas de realización, R^c es hidrógeno, fluoro, $-CN$, N_3 , C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$, y $-OC(O)OR^5$. En ciertas formas de realización, R^c es hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, o fluoro. En ciertas formas de realización en particular, R^c es hidrógeno o $-OH$.

[052] En los compuestos de la fórmula (I), R^b y R^d son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático, y C_{1-4} fluoroalifático. En algunas formas de realización, uno de R^b y R^d es C_{1-4} alifático y el otro es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^b y R^d son cada uno hidrógeno.

[053] 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 fluoro o -OCH₃, y R^b y R^d son cada uno hidrógeno. En otra forma de realización, R^a es -OH, R^b es -CH₃, R^c es hidrógeno o -OH, y R^d es hidrógeno. En otra forma de realización, R^a y R^c juntos forman una ligadura, y R^b y R^d son cada uno hidrógeno.

[054] En los compuestos de la fórmula (I), cada R^f independientemente es hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático, o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R^f , tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros; o un R^f , tomado en forma conjunta con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros; o dos R^f juntos forman =O. En algunas formas de realización, R^f no es fluoro si X es -O- o -NH-. En algunas formas de realización, cada R^f independientemente es hidrógeno o C₁₋₄ alifático. En algunas de esas formas de realización, cada R^f independientemente es hidrógeno o -CH₃. En ciertas formas de realización, un R^f es hidrógeno o -CH₃, y el otro R^f es hidrógeno. En ciertas formas de realización en particular, cada R^f es hidrógeno.

[055] En los compuestos de la fórmula (I), R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R^e , tomado en forma conjunta con un R^f y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros; o R^e , tomado en forma conjunta con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o C₁₋₄ alifático. En algunas formas de realización, R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático. En algunas de esas formas de realización, R^e es hidrógeno o -CH₃. En ciertas formas de realización, R^e es hidrógeno.

[056] En los compuestos de la fórmula (I), R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R^e , tomado en forma conjunta con R^m y los átomos de carbono intervinientes, forma un anillo de ciclopropano fusionado, que es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro o C₁₋₄ alifático. En algunas formas de realización, R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático. En algunas de esas formas de realización, R^e es hidrógeno o -CH₃. En ciertas formas de realización, R^e es hidrógeno.

[057] En los compuestos de la fórmula (I), la variable m es 1, 2, ó 3. En algunas formas de realización, m es 1.

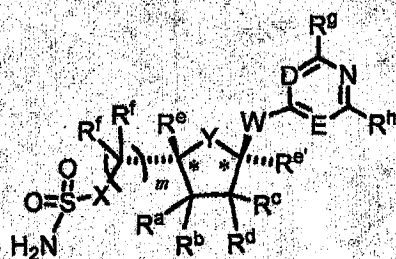
[058] En los compuestos de la fórmula (I), el Anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente fusionado con un anillo arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde uno de los dos o ambos anillos son opcionalmente sustituidos y un átomo de nitrógeno del anillo es opcionalmente oxidado. En algunas formas de realización, el Anillo A es un anillo de

357
355

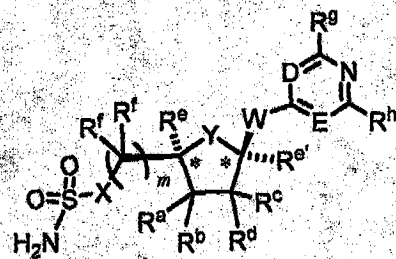
- (a) X es -O-;
- (b) Y es -CH₂-;
- (c) W es -NH-;
- (d) R^a es -OH;
- (e) R^b y R^d son cada uno independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- (f) R^c es hidrógeno, fluoro, o -OR⁵;
- (g) R^e y R^{e'} son cada uno hidrógeno;
- (h) cada R^f es hidrógeno; y
- (i) m es 1.

Chemical structures (I-A) and (I-B) are shown. Both structures represent a substituted cyclohexane ring with various substituents. The substituents include a sulfonamide group ($\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{X}$), a side chain ($\text{R}^f-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^e$), a group Y , a group W attached to a circle labeled A , and other groups $\text{R}^a, \text{R}^b, \text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^{e'}$. The structures are labeled (I-A) and (I-B) respectively.

Chemical structure (II) is a substituted cyclohexane ring. The ring carbons are labeled with substituents: R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, and R^f. A sulfonamide group (H₂N-SO₂-X) is attached to the ring at position 1. A pyrazole ring is attached to the ring at position 2, with substituents R^g, R^h, and Rⁱ. The pyrazole ring is fused to the cyclohexane ring at position 2. The pyrazole ring has a double bond between D and E, and a double bond between E and R^h. The pyrazole ring is attached to the cyclohexane ring at position 2 via a bond to W. The pyrazole ring has a substituent R^g at position 3, a substituent R^h at position 4, and a substituent Rⁱ at position 5. The pyrazole ring is fused to the cyclohexane ring at position 2. The pyrazole ring has a double bond between D and E, and a double bond between E and R^h. The pyrazole ring is attached to the cyclohexane ring at position 2 via a bond to W. The pyrazole ring has a substituent R^g at position 3, a substituent R^h at position 4, and a substituent Rⁱ at position 5.



(II-A)



(II-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

D es -N= o -C(R^h)=;

E es -N= o -C(R^h)=;

R^g es hidrógeno, halo, ciano, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁵, -S(O)R⁵, -SO₂R⁵, -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, -NR⁴CO₂R⁵, -N(R⁴)SO₂R⁵, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁵, -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(R⁵)=N-OR⁵,

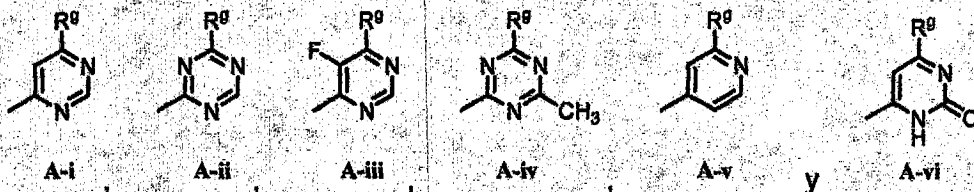
o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada R^h independientemente es hidrógeno, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁵, o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; y

las variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

[062] En algunas formas de realización, cada R^h en las fórmulas (II), (II-A), y (II-B) independientemente es hidrógeno, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ alifático), o grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, cada R^h independientemente es hidrógeno, fluoro, -CH₃, -CF₃, o -OH. En ciertas formas de realización en particular, R^h es hidrógeno.

[063] En algunas formas de realización, el Anillo A es seleccionado del grupo que consiste en:



[064] En algunas formas de realización, R^g es hidrógeno, C₁₋₈ alifático, C₁₋₈ fluoroalifático, halo, -R^{1g}, -R^{2g}, -T¹-R^{1g}, -T¹-R^{2g}, -V¹-T¹-R^{1g}, -V¹-T¹-R^{2g}, -V¹-R^{1g}, o -T¹-V¹-R^{1g}, donde las variables R^{1g}, R^{2g}, V¹, y T¹ tienen los valores descritos a

continuación.

[065] T^1 es una cadena de C_{1-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} ó R^{3b} seleccionados independientemente, en donde la cadena de alquileo es opcionalmente interrumpida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, ó $-C(R^5)=N-O-$, y en donde T^1 o una porción de éste opcionalmente forma parte de un anillo de 3-7 miembros. En algunas formas de realización, T^1 es una cadena de C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente de fluoro, C_{1-4} alifático, y C_{1-4} fluoroalifático.

[066] Cada R^{3a} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alquilo), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $-C(O)NH_2$, y $-C(O)NH(C_{1-4}$ alquilo).

[067] Cada R^{3b} independientemente es un C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido con R^{3a} o R^7 , o dos sustituyentes R^{3b} en el mismo átomo de carbono, que tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros.

[068] Cada R^7 independientemente es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

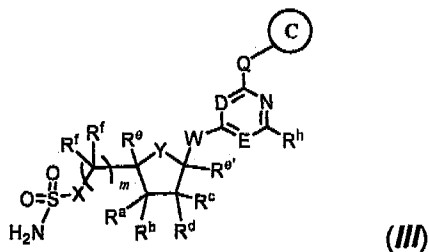
[069] V^1 es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, ó $-C(R^5)=N-O-$. En algunas formas de realización, V^1 es $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, ó $-N(R^4)CO_2-$. En ciertas de esas formas de realización, V^1 es $-N(R^4)C(O)-$ ó $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$. En otras formas de realización, V^1 es $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, ó $-N(R^4)-$.

[070] Cada R^{19} independientemente es un anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalifático opcionalmente sustituido.

[071] Cada R^{29} independientemente es $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$,

$-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, ó $-C(R^6)=N-OR^5$.

[072] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (II), caracterizados por la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

Q es $-T^1-$ o $-V^1-T^1-$;

V^1 es $-N(R^8)-$, $-O-$, o $-S-$;

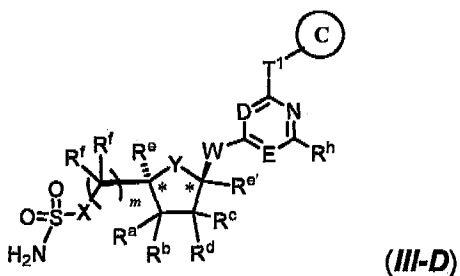
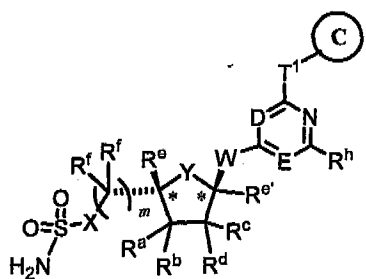
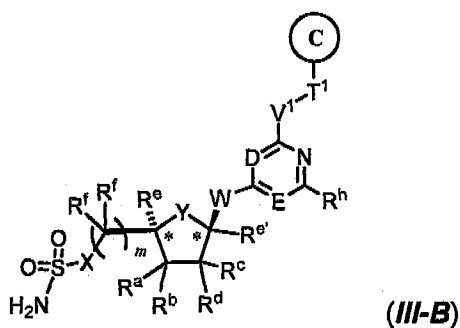
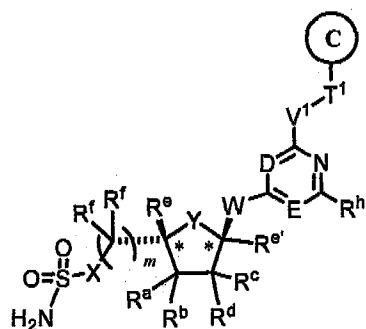
R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;

T^1 es una cadena de C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos grupos independientemente seleccionados de fluoro, C_{1-4} alifático y C_{1-4} fluoroalifático;

El Anillo C es un anillo heterocíclico o cicloalifático de 3 a 8 miembros, o un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y

las variables D, E, W, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I) y (II).

[073] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (III) caracterizados por la fórmula (III-A), (III-B), (III-C), o (III-D):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde todas las variables son de la manera que se describen para la fórmula (III).

[074] En algunas formas de realización, el Anillo C es sustituido con 0-2 R^o y 0-2 R^{8o}, donde:

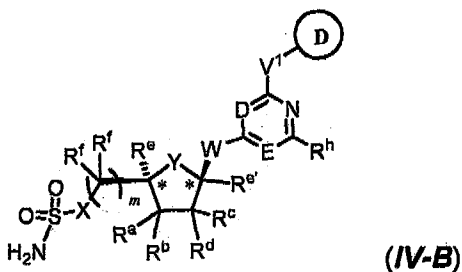
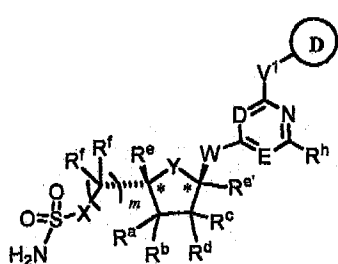
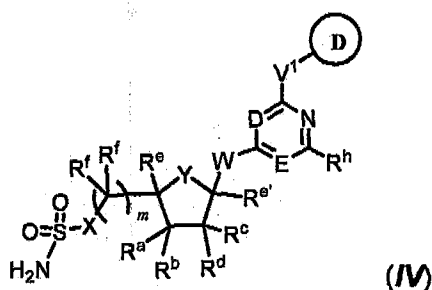
cada R^o independientemente es halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -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 grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^o en el mismo átomo de carbono del anillo saturado, tomado en forma conjunta con el átomo de carbono, forman un anillo cicloalifático o heterocíclico espirocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o dos R^o adyacentes, tomados en forma conjunta con los átomos del anillo interviniente, forman un anillo aromático o no aromático fusionado de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos del anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

cada R^{8o} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ fluoroalifático, halo, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x}, o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); y

las variables R^{4x}, R^{4y} y R^{5x} tienen los valores descritos anteriormente para la fórmula (I).

[075] En algunas de esas formas de realización, el Anillo C es un anillo C₃₋₆ cicloalifático, 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 es sustituido con 0-2 R^o y 0-2 R^{8o}. En ciertas formas de realización, el Anillo C es un anillo C₃₋₆ cicloalifático, fenilo, oxazolilo, o isoxazolilo, cualquiera de los cuales es sustituido con 0-2 R^{8o} y opcionalmente es fusionado con un anillo de benceno, dioxolano, o dioxano opcionalmente sustituido.

[076] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (II), caracterizados por la fórmula (IV), (IV-A), o (IV-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

V' es -N(R^b)-, -O-, o -S-;

R^b es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

El Anillo D es un sistema de anillos mono- o bicíclico opcionalmente sustituido; y

las variables D, E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (II).

[077] En algunas formas de realización, el Anillo D es un furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahydronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo o biciclooctanilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el Anillo D es un ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, el Anillo D es un indanilo, tetrahydronaftilo, o cromanilo opcionalmente sustituido.

[078] El Anillo D puede no ser sustituido o puede ser sustituido en uno o ambos de sus anillos componentes y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En

particular, cada átomo de carbono del anillo saturado sustituible en el Anillo D no es sustituido o es 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 no saturado sustituible en el Anillo D no es sustituido o es sustituido con $-R^P$. Cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en el Anillo D no es sustituido o es sustituido con $-R^{9p}$. Las variables R^P y R^{9p} tienen los valores descritos a continuación.

[079] Cada R^P independientemente es 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 grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^P en el mismo átomo de carbono saturado, tomados en forma conjunta con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

[080] Cada R^{9p} independientemente es $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 .

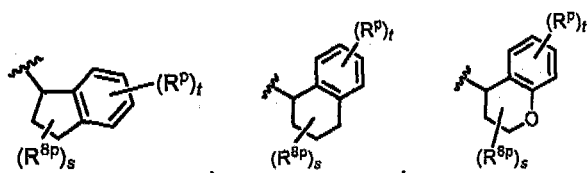
[081] En algunas formas de realización, cada R^P independientemente es seleccionado del grupo que consiste en halo, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$, y $-T^2-R^{2p}$; o dos R^P en el mismo átomo de carbono saturado, tomados en forma conjunta con el átomo 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 a continuación.

[082] T^2 es una cadena de C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con R^{3a} o R^{3b} .

[083] Cada R^{1p} independientemente es un grupo arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido.

[084] Cada R^{2p} independientemente es $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, o $-C(R^6)=N-OR^5$.

[085] En algunas formas de realización, el Anillo D es seleccionado del grupo que consiste en:



cada R^p independientemente es seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

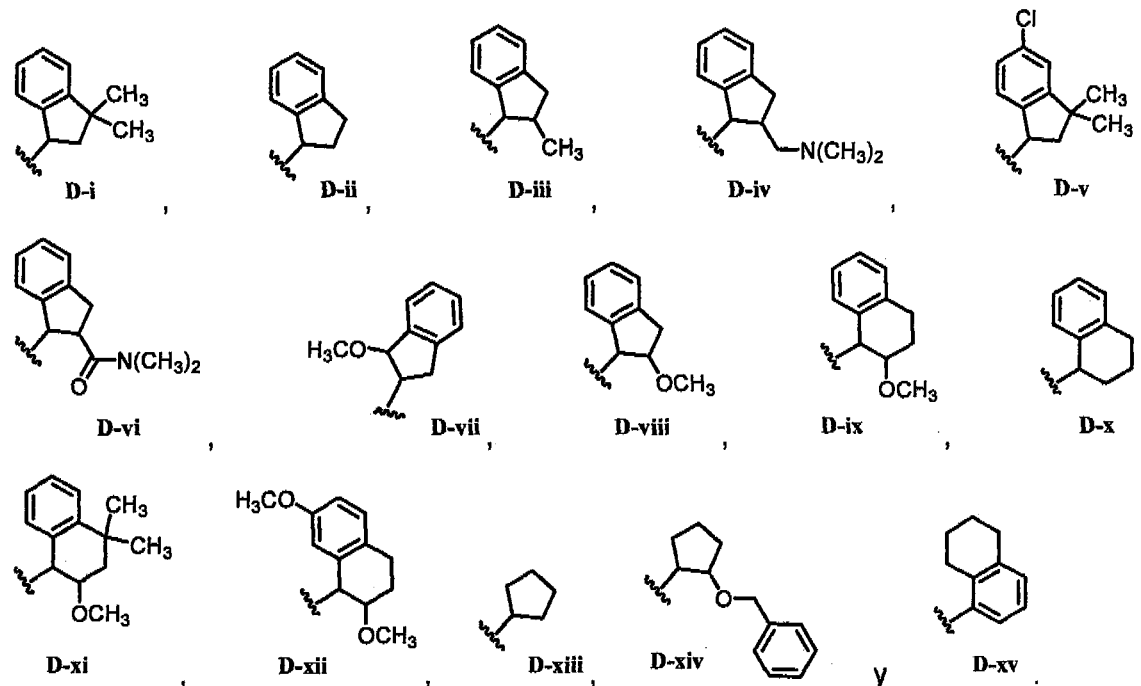
cada R^{8p} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono juntos forman $=O$ ó $=C(R^{5x})_2$; siempre que R^{8p} sea diferente de $-OR^{5x}$ o $-N(R^{4x})(R^{4y})$ cuando se encuentre en una posición adyacente respecto de un átomo de oxígeno del anillo;

s es 0, 1, 2, 3, ó 4;

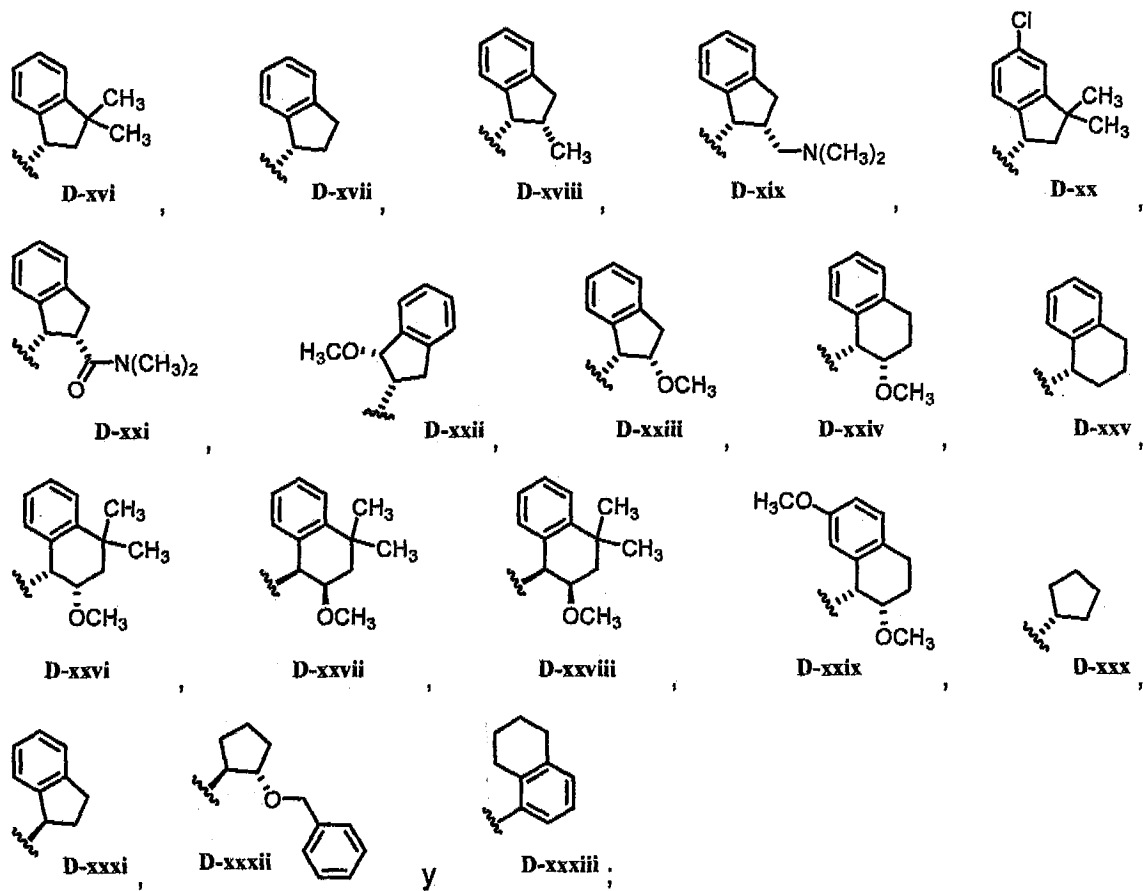
t es 0, 1, ó 2; y

las variables R^{4x} , R^{4y} , R^{5x} tienen los valores descritos anteriormente para la fórmula (I).

[086] En algunas formas de realización, s es 0, 1, ó 2. En algunas formas de realización, s es 0, 1, 2, ó 3. En ciertas formas de realización, el Anillo D es seleccionado del grupo que consiste en:



[087] En ciertas formas de realización en particular, el Anillo D es seleccionado del grupo que consiste en:



en donde las designaciones estereoquímicas indican configuraciones absolutas.

[088] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (II), en donde:

R^9 es $-N(R^8)(R^8)$;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;

R^9 es hidrógeno, C_{1-4} alifático, $-T^3-R^{9a}$ o $-T^4-R^{9b}$;

T^3 es una cadena de C_{1-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados;

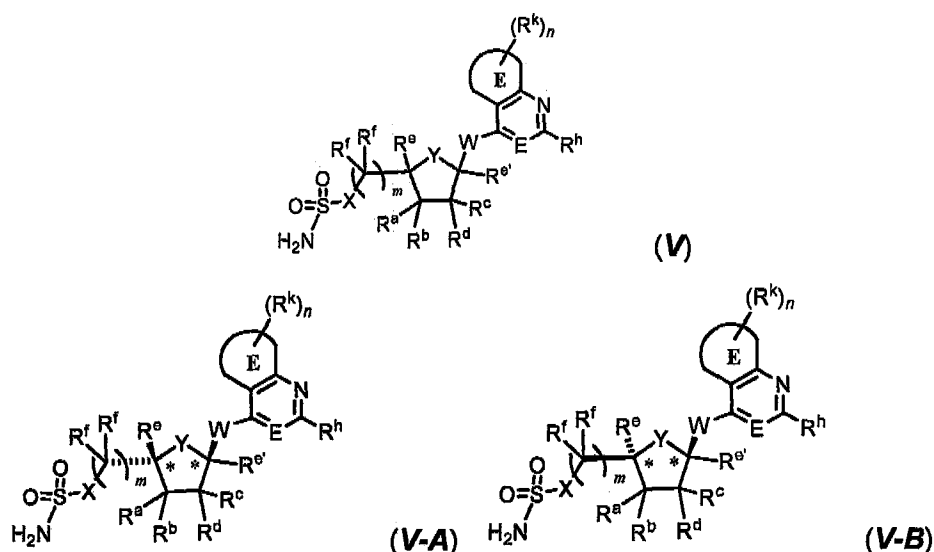
T^4 es una cadena de C_{2-6} alquileo sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados;

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

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 $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$.

[089] En algunas de esas formas de realización, R^9 es hidrógeno o un C_{1-6} alifático o C_{1-6} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

[090] Otra forma de realización de la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I) caracterizados por la fórmula (V), (V-A), o (V-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

El Anillo E es un anillo arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterocíclico de 5 ó 6 miembros;

E es $-N=$ ó $-C(R^h)=$;

cada R^h independientemente es hidrógeno, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido;

cada R^k independientemente es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^5$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido;

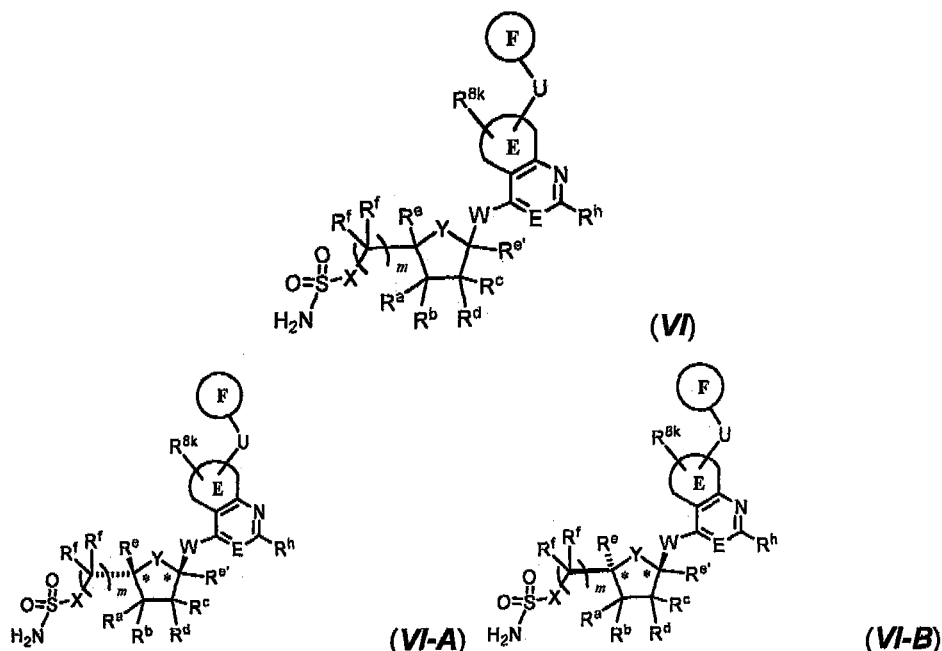
n es 0, 1, 2, ó 3; y

las variables W, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

[091] En algunas formas de realización, R^k es un C_{1-6} alifático opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente

sustituido.

[092] En algunas formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (V) caracterizados por la fórmula (VI), (VI-A), o (VI-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

U es una ligadura covalente, C_{1-3} alquileno, -O-, -S-, -S(O)-, o -S(O)₂-;

R^{8k} es halo, C_{1-4} alifático, o C_{1-4} fluoroalifático;

El Anillo F es un sistema de anillos mono-, bi-, o tricíclico opcionalmente sustituido; y

El Anillo E, y las variables E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (V).

[093] En algunas formas de realización, el Anillo F es 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, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, fluorenilo, dibenzofuranilo tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, dihydrobenzofuranilo, dihydrobenzotienilo 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, cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo sustituible y cualquier átomo de nitrógeno del anillo sustituible.

[094] En algunas formas de realización, el Anillo F es seleccionado del grupo que consiste en tienilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, fenilo, naftilo, indolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, carbazolilo, fluorenilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono del anillo sustituible y cualquier átomo de nitrógeno del anillo sustituible. En formas de realización en particular, el Anillo F es un fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, o dihidrobenzofuranilo opcionalmente sustituido.

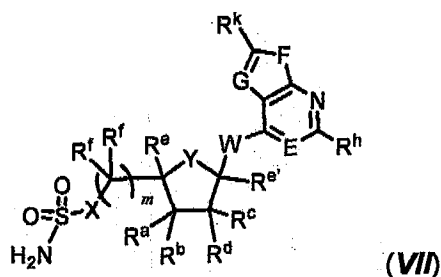
[095] En algunas formas de realización, cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en el Anillo F no es sustituido o es sustituido con R^{8f} , y los átomos de carbono del anillo sustituible son sustituidos con 0-4 R^{8f} , en donde:

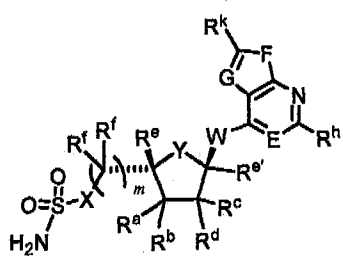
cada R^{8f} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

R^{8f} independientemente es $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 ; y

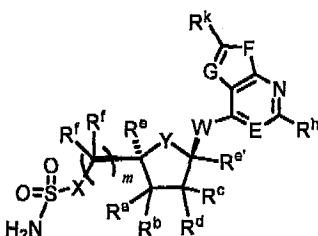
las variables R^3 , R^{4x} , R^{4y} , R^{5x} , y R^7 tienen los valores descritos anteriormente para la fórmula (I).

[096] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (V) caracterizados por la fórmula (VII), (VII-A), o (VII-B):





(VII-A)



(VII-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

E es $-N=$ o $-C(R^h)=$;

F es $-N(R^{9k})-$, $-O-$, o $-S-$;

G es $=N-$ o $=C(R^k)-$;

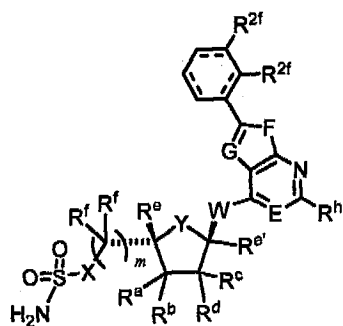
R^{9k} es hidrógeno, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7 ;

cada R^h independientemente es hidrógeno, halo, $-CN-$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido;

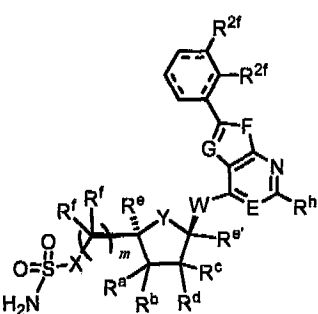
cada R^k independientemente es hidrógeno, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido; y

las variables W, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

[097] En ciertas formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (VII), caracterizados por la fórmula (VII-C) o (VII-D):



(VII-C)



(VII-D)

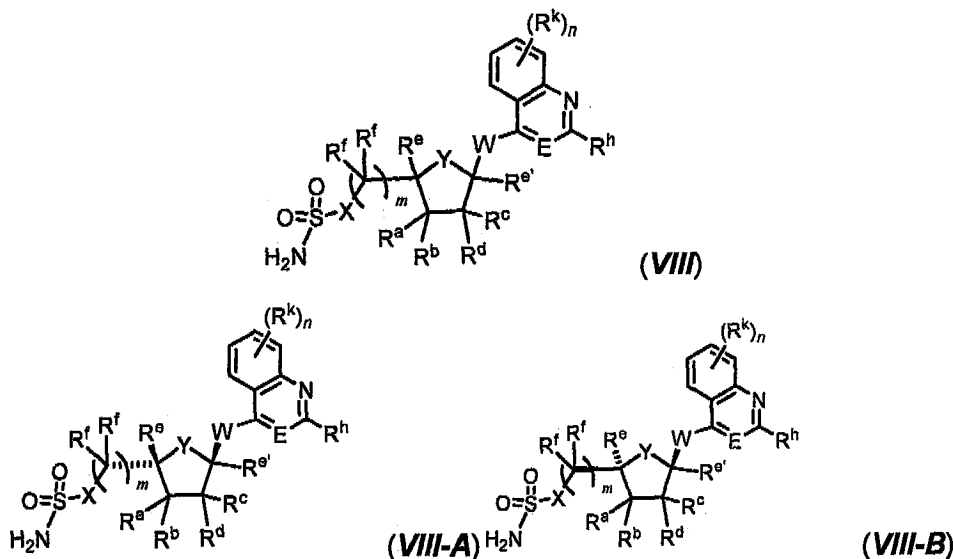
o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

las líneas punteadas indican ligaduras simples o dobles;

cada R^{2f} independientemente es hidrógeno, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$,

$-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, o $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; o ambos R^{2f} , tomados en forma conjunta con los átomos de carbono del anillo interviniente, forman un anillo fusionado cicloalifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

[098] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (V) caracterizados por la fórmula (VIII), (VIII-A), o (VIII-B):

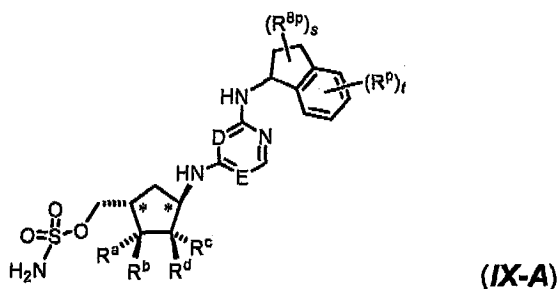


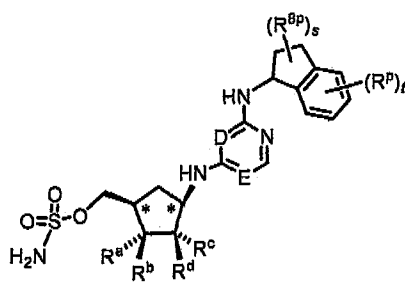
o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

las variables E, W, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $\text{R}^{e'}$, R^f , $\text{R}^{f'}$, R^k , y m tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (VII), (VII-A), y (VII-B).

[099] En algunas formas de realización, R^k en la fórmula (VII), (VII-A), (VII-B), (VIII), (VIII-A), o (VIII-B) tiene la fórmula $-\text{U}$ -Anillo F, en donde la variable U y el Anillo F tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (VI). En algunas de esas formas de realización, la variable U es una ligadura covalente.

[0100] En una forma de realización en particular, la invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (I), caracterizados por la fórmula (IX-A) o (IX-B):





(IX-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

las variables D, E, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, s, y t tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(IV).

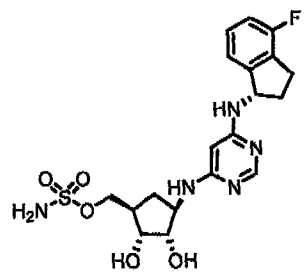
[0101] En algunas formas de realización, las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco en cualquier fórmula anterior indican estereoquímica relativa. En otras formas de realización, las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta. En ciertas formas de realización en particular, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I-A), (II-A), (III-A), (IV-A) (V-A), (VI-A), (VII-A), (VIII-A), o (IX-A), en donde las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta.

[0102] Las definiciones de subgénero para el Anillo A y las variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f y R^g descritas para la fórmula (I) también se aplican a las fórmulas (II)-(IX). Los compuestos que incluyen cualquier combinación de los valores preferidos para las variables descritas en la presente se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

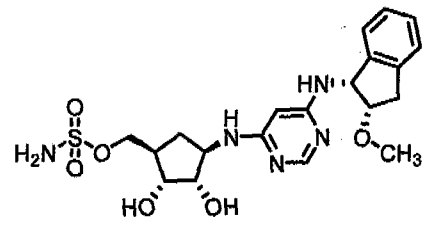
[0103] Los ejemplos representativos de los compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 1.

340
372
320

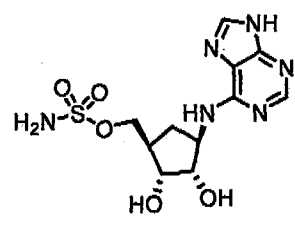
Tabla 1: Inhibidores de enzimas de activación E1



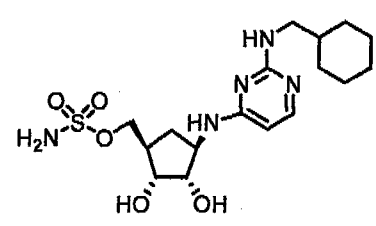
I-1



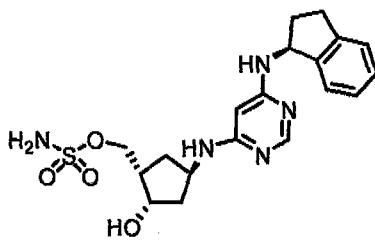
I-2



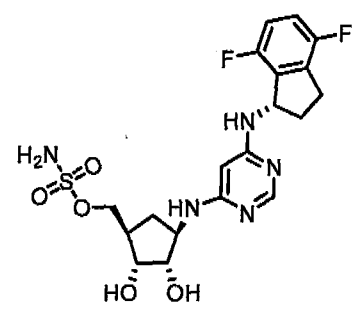
I-3



I-4

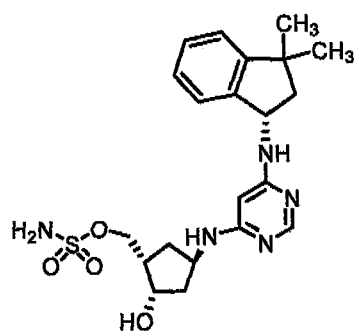


I-5

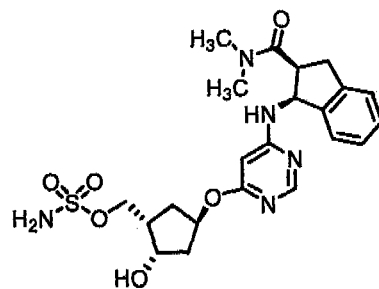


I-6

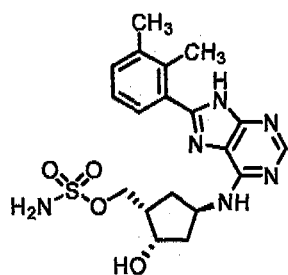
280
342
380



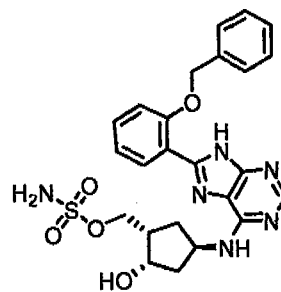
I-65



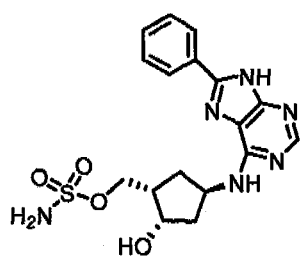
I-66



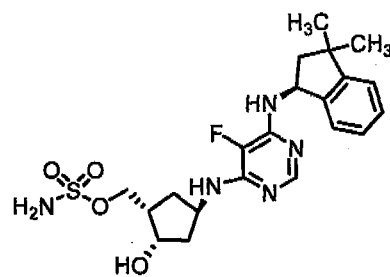
I-67



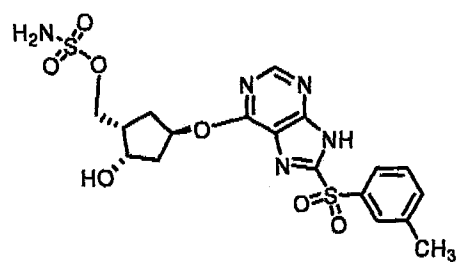
I-68



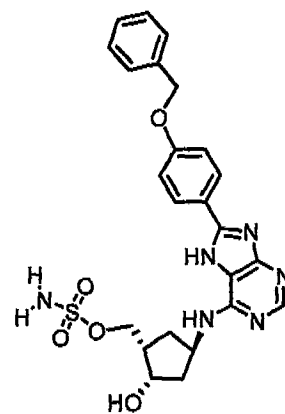
I-69



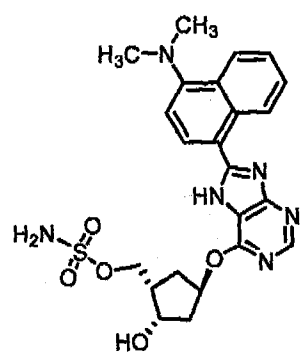
I-71



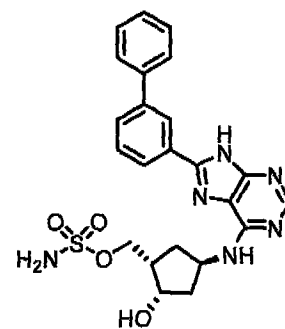
I-101



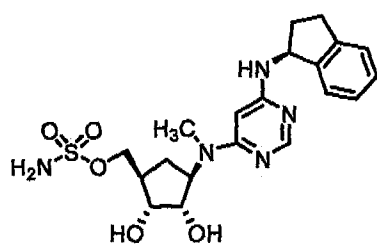
I-102



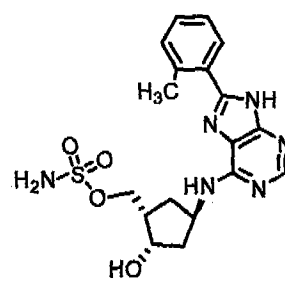
I-103



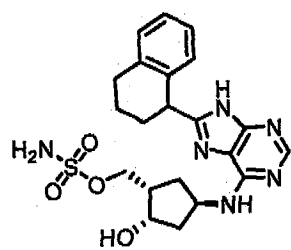
I-105



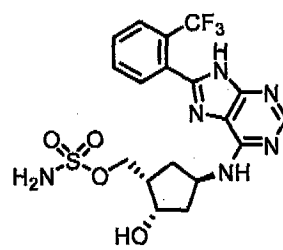
I-106



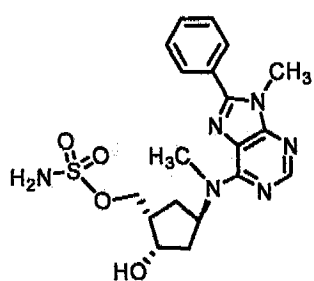
I-107



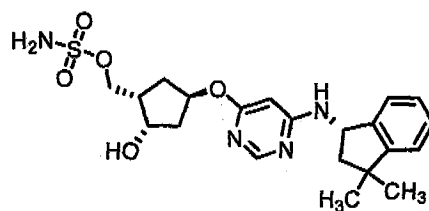
I-121



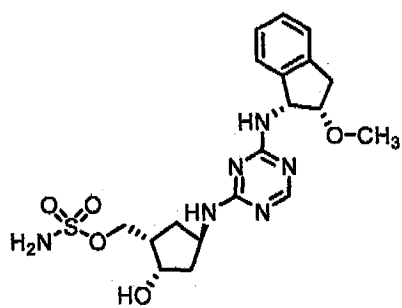
I-122



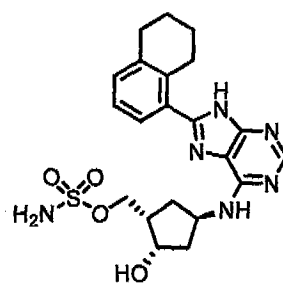
I-123



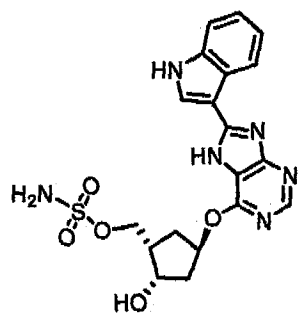
I-124



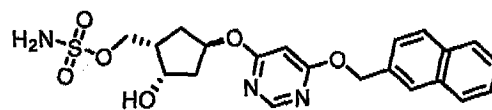
I-125



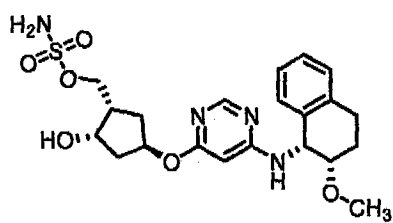
I-126



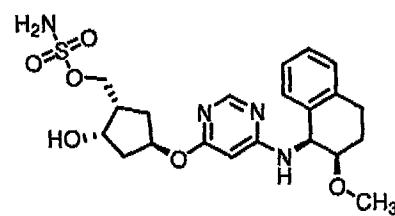
I-140



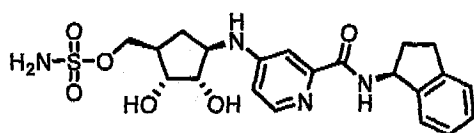
I-141



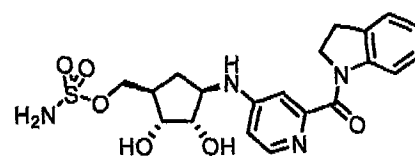
I-142



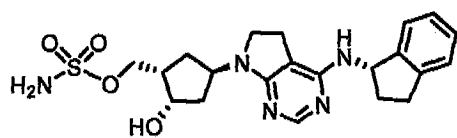
I-143



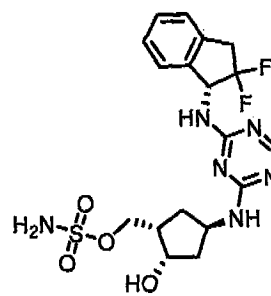
I-144



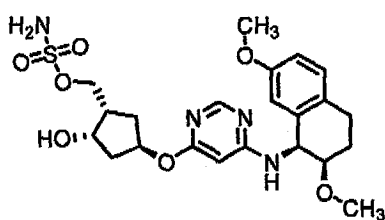
I-145



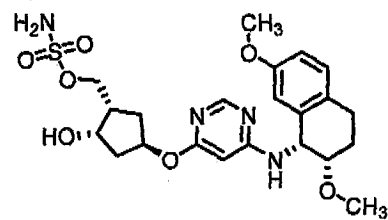
I-146



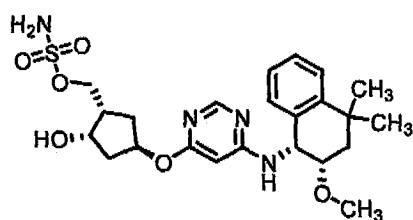
I-147



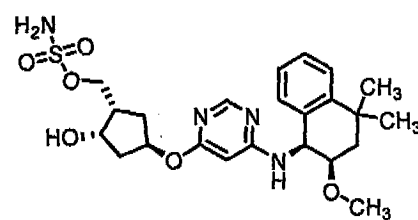
I-148



I-149

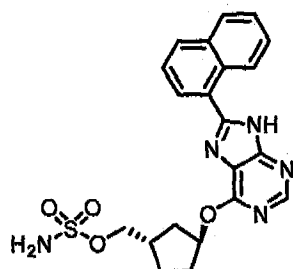


I-150

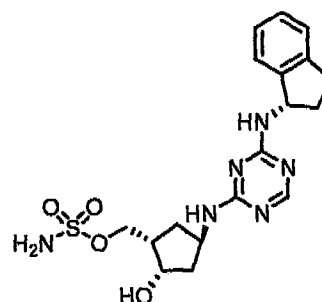


I-151

391
373



I-152



I-153

[0104] Los compuestos en la Tabla 1 que precede también se pueden identificar mediante los siguientes nombres químicos:

Nombre químico

- I-1 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
- I-2 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metilo
- I-3 sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-(9*H*-purin-6-ilamino)ciclopentil]metilo
- I-4 sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
- I-5 sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
- I-6 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
- I-7 sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-(benzilamino)pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
- I-8 sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
- I-9 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[(8-fenil-9*H*-purin-6-il)-amino]ciclopentil]metilo
- I-10 sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[(2-[(3-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metilo

- I-11 sulfamato de [(1S,2R,3S,4R)-4-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-12 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-((6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metilo
- I-13 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-14 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-15 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((2-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-16 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-3-ilcarbonil)-amino]ciclopentil]metilo
- I-17 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[(1S)-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-18 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-19 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[(1S)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-20 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((2-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-21 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-22 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-23 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-2-ilcarbonil)-amino]ciclopentil]metilo
- I-24 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-25 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo
- I-26 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-27 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((6-(benzilamino)pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

- I-28 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(isonicotinoilamino)ciclopentil]-metilo
- I-29 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
- I-30 sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{{6-(benzilamino)-2-metilpirimidin-4-il}amino}-2,3-dihidrox ciclopentil)metilo
- I-31 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidrox ciclopentil]metilo
- I-32 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-metilpirimidin-4-il}oxi)-2-hidrox ciclopentil]metilo
- I-33 sulfamato de [(1S,2S,4S)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidrox ciclopentil]metilo
- I-34 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il}amino}-2-hidrox ciclopentil)metilo
- I-35 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}piridin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo
- I-36 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(7-metil-8-fenil-7H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo
- I-37 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{8-(2-fenoxifenil)-9H-purin-6-il}amino}-ciclopentil)metilo
- I-38 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-fenil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il)-amino]ciclopentil}metilo
- I-39 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-dibenzo[b,d]furan-4-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo
- I-40 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)ciclopentil]metilo
- I-41 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il}-amino}-2-hidrox ciclopentil)metilo
- I-42 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}-oxi)ciclopentil]metilo
- I-43 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-45 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo

- I-46 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino}-ciclopentil)metilo
- I-47 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil}metilo
- I-48 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-2-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo
- I-49 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino}-ciclopentil)metilo
- I-53 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-54 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo
- I-55 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metilo
- I-56 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-cloro-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]-amino)-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-58 sulfamato de [(1R,3R,4R)-3-[(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il]amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo
- I-60 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-61 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il)-oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-62 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-[2-(trifluorometoxi)fenil]-9H-purin-6-il]-amino)ciclopentil]metilo
- I-63 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-64 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo
- I-65 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo
- I-66 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S,2S)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-67 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-(2,3-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-68 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(8-[2-(benziloxi)fenil]-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo

349
357

- I-69 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}-metilo
- I-71 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo
- I-73 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7H-purin-6-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-74 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[6-(1-naftil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-il]-amino]ciclopentil)metilo
- I-76 sulfamato de [(1S,3R,4R)-3-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo
- I-77 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2R)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-79 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-80 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(9-benzil-9H-purin-6-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}-metilo
- I-81 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino]-ciclopentil)metilo
- I-82 N-(((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil)metil)sulfamida
- I-83 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
- I-84 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-quinolin-8-il-7H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo
- I-85 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1R,2R)-2-(benziloxi)ciclopentil]amino]-pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
- I-86 sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino]-ciclopentil)metilo
- I-87 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)-metilo
- I-88 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-benzil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}-metilo
- I-89 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-((6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidin-4-il)oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo

- I-90 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-amino]ciclopentil}metilo
- I-92 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S,2S)-2-(benziloxi)ciclopentil]amino)-pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidroxíciclopentil}metilo
- I-93 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,6-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxíciclopentil)metilo
- I-94 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]piridin-4-il)oxi]-2-hidroxíciclopentil]metilo
- I-96 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-97 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclopentil]metilo
- I-98 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-99 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]-ciclopentil)metilo
- I-100 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxíciclopentil)metilo
- I-101 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-((8-[(3-metilfenil)sulfonil]-9H-purin-6-il)oxi)ciclopentil]metilo
- I-102 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-((8-[4-(benziloxi)fenil]-7H-purin-6-il)amino)-2-hidroxíciclopentil]metilo
- I-103 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-((8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7H-purin-6-il)oxi)-2-hidroxíciclopentil]metilo
- I-105 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-3-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxíciclopentil)metilo
- I-106 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)(metil)amino]-2,3-dihidroxíciclopentil}metilo
- I-107 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(2-metilfenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metilo
- I-108 sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino)ciclopentil)metilo
- I-109 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi]ciclopentil)metilo
- I-110 (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[[8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentanol

- I-111 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-112 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-isoquinolin-4-il-7H-purin-6-il)oxi]ciclopentil)metilo
- I-113 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
- I-114 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-fenilpirimidin-4-il)oxi]ciclopentil)metilo
- I-115 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]ciclopentil)metilo
- I-117 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-7H-purin-6-il]-amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-118 sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil)metilo
- I-119 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[6-(1-naftilmetoxi)pirimidin-4-il]oxi]-ciclopentil)metilo
- I-120 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-121 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metilo
- I-122 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[2-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-6-il]-amino)ciclopentil]metilo
- I-123 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)-amino]ciclopentil)metilo
- I-124 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-125 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil)metilo
- I-126 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metilo
- I-127 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-128 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-ciclohexil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-129 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-7H-purin-6-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo

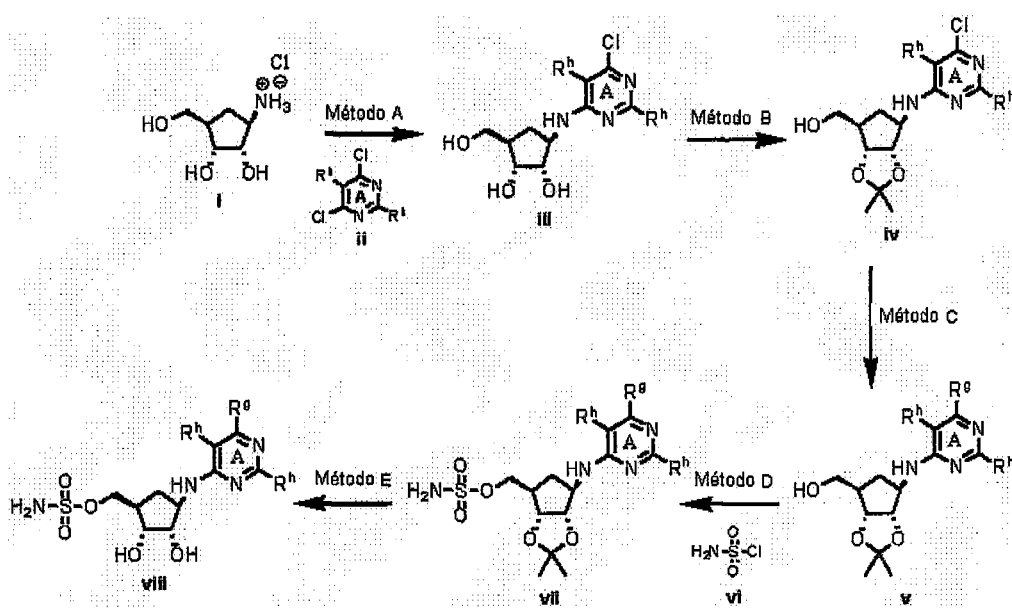
- I-130 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo
- I-131 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-tert-butil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo
- I-132 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-benzilpirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil}metilo
- I-133 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]-ciclopentil)metilo
- I-134 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-[[{(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo
- I-136 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-((8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il)-oxi)ciclopentil]metilo
- I-137 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-((8-[2-(dimetilamino)fenil]-9H-purin-6-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo
- I-138 (1S,2S,4R)-4-[(8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol
- I-139 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7H-purin-6-il]-oxi]ciclopentil)metilo
- I-140 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(1H-indol-3-il)-7H-purin-6-il]oxi]-ciclopentil)metilo
- I-141 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[6-(2-naftilmetoxi)pirimidin-4-il]oxi]-ciclopentil)metilo
- I-142 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[[{(1R,2S)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-143 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[[{(1S,2R)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
- I-144 sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[[{(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]carbonil]piridin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil}metilo
- I-145 sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-[[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)piridin-4-il]-amino]-2,3-dihidrox ciclopentil)metilo
- I-146 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metilo
- I-147 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-[[{(1R)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo

- I-148 sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S,2R)-2,7\text{-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]-2\text{-hidroxiciclopentil}\}\text{metilo}$
- I-149 sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-2,7\text{-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]-2\text{-hidroxiciclopentil}\}\text{metilo}$
- I-150 sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2\text{-hidroxi-4-}[(6-[(1R,2S)-2\text{-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$
- I-151 sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2\text{-hidroxi-4-}[(6-[(1S,2R)-2\text{-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$
- I-152 sulfamato de $\{(1S,3S)-3-[(8-(1\text{-naftil})-9H\text{-purin-6-il]oxi)]\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$
- I-153 sulfamato de $[(1S,2S,4R)-4-[(4-[(1S)-2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino}]-1,3,5\text{-triazin-2-il]amino)-2\text{-hidroxiciclopentil}]\text{metilo}$

Metodología de síntesis general

[0105] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por medio de métodos conocidos por un especialista en el arte y/o por referencia a los esquemas mostrados más abajo y los siguientes ejemplos de síntesis. Las rutas de síntesis de ejemplo se establecen en los Esquemas 1–21 que figuran más abajo y en los Ejemplos.

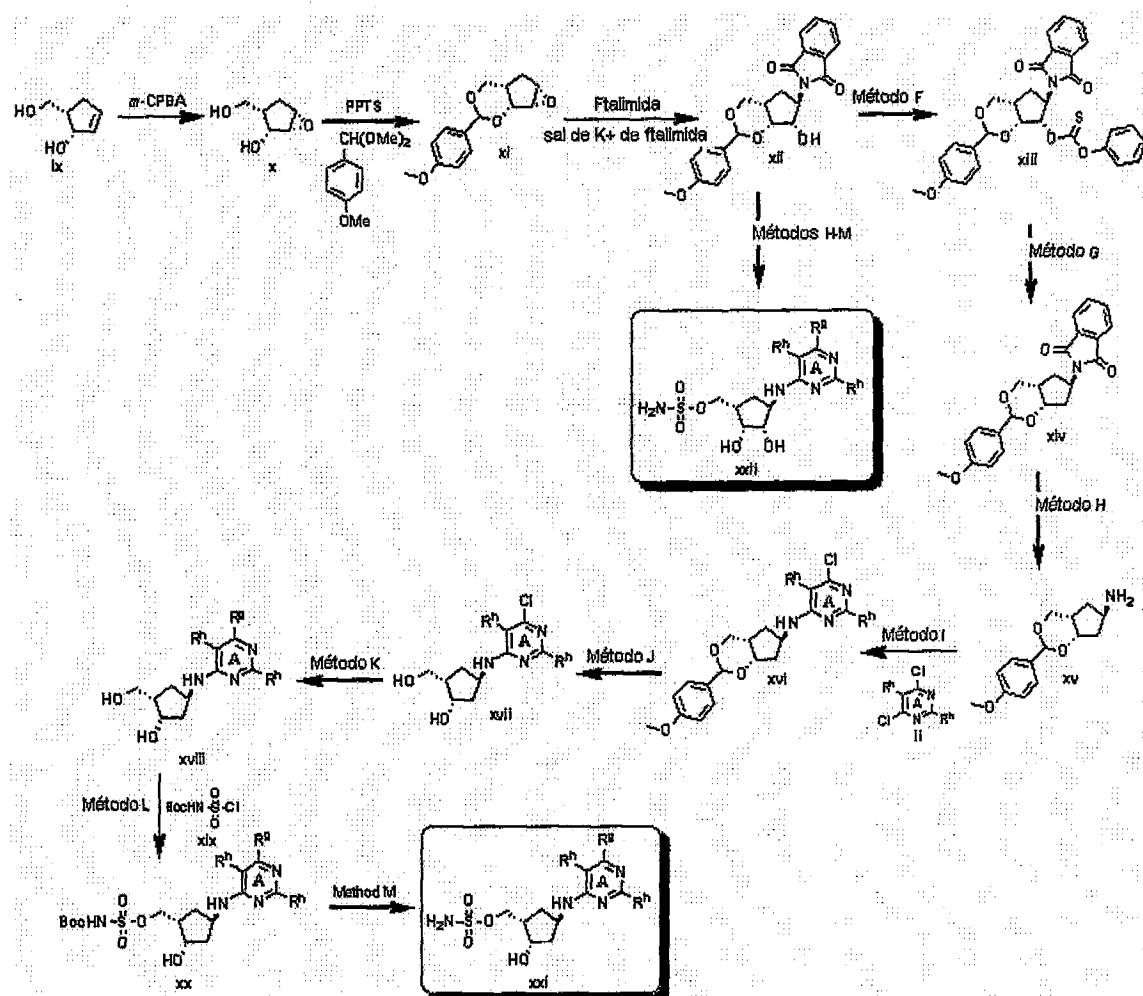
Esquema 1: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de $((1R,2R,3S,4R)-4-[(\text{pirimidin-4-il})\text{amino}]-2,3\text{-dihidroxiciclopentil})\text{metilo}$ 2- y 6-sustituido



[0106] El Esquema 1 anterior muestra una ruta general para preparar compuestos de la fórmula (I-B), en donde W es -NH- y R^c es -OH. Los especialistas en el arte reconocerán que los compuestos de la fórmula (I-B), en donde el Anillo A es distinto que pirimidina, se pueden preparar por medio de la misma ruta de síntesis, comenzando con materiales de partida apropiados análogos a ii.

[0107] Tal como se indica en el Esquema 1, la conversión de i en los compuestos de la fórmula iii se lleva a cabo por acoplamiento con las pirimidinas apropiadamente sustituidas a temperatura elevada en solventes próticos, tales como EtOH o BuOH, usando una base apropiada, tales como DIPEA o Et₃N en presencia de irradiación de microondas (Método A). La protección selectiva del diol vecinal de iii se efectúa en esta etapa por tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en presencia de un ácido orgánico, como p-TsOH en un solvente, tales como MeOH o acetona (Método B). El desplazamiento del cloruro de arilo de la fórmula iv se logra por acoplamiento con el nucleófilo apropiadamente sustituido, tales como una amina, alcohol o tiol a temperatura elevada usando irradiación de microondas en ausencia de solvente (Método C). Un posterior tratamiento con clorosulfonamida recién preparada vi da como resultado los sulfamatos vii (Método D). El clivaje del acetal por tratamiento con un ácido fuerte, como TFA, en presencia de agua de acuerdo con el Método E da compuestos de la fórmula viii.

Esquema 2: Ruta para la síntesis de sulfamatos de [(1S,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2-mono y 2,3-dihidroxiciclopentil]metilo 6-sustituidos



[0108] Los compuestos de la fórmula (I-A) se pueden preparar por medio de los métodos descritos en el Esquema 2. Se conocen los métodos para la síntesis del intermediario alquenodiol ix (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2002, 21, 65-72). Después del tratamiento con *m*-CPBA, el diol ix se convierte en epoxidol x. La posterior protección del diol usando dimetilacetal de *p*-anisaldehído en presencia de *p*-toluensulfonato de piridinio provee epóxido xi. La apertura del epóxido usando una mezcla de ftalimida y sal potásica de ftalimida en DMSO a temperatura elevada da como resultado alcohol xii. Este alcohol se alquila luego por tratamiento con clorofeniltionocarbonato y DMAP en DCM para obtener tiocarbonato xiii (Método F). La desoxigenación en esta etapa se logra por tratamiento con tris(trimetilsilil)silano y aire en tolueno seguido de BEt₃ en tolueno para dar xiv (Método G). La posterior desprotección con hidrazina en EtOH a temperatura elevada da amina xv (Método H). **[0109]** La conversión de la amina xv en compuestos de la fórmula xvi se lleva a cabo

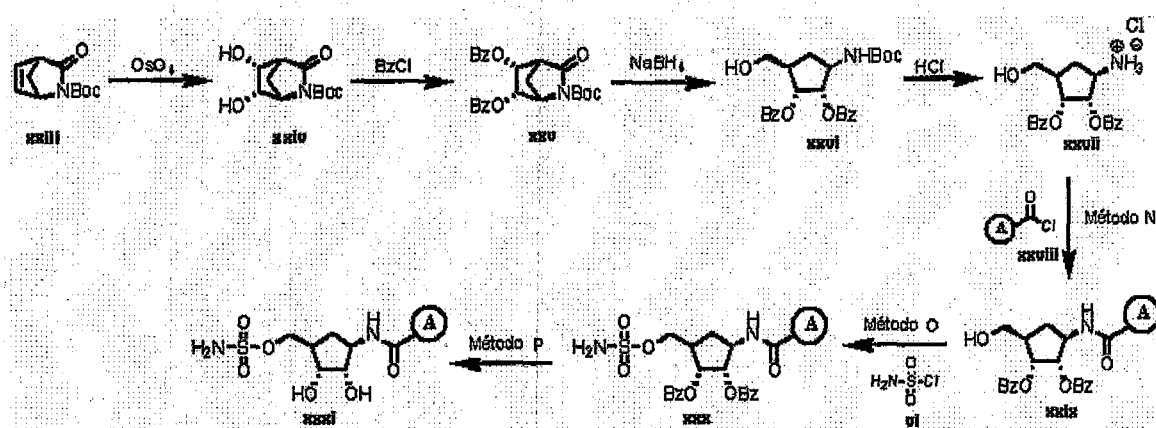
por acoplamiento con las pirimidinas apropiadamente sustituidas a temperatura elevada en solventes próticos, tales como EtOH o BuOH, usando una base apropiada, tal como Et₃N en un tubo sellado (Método I). Nuevamente, los especialistas en el arte reconocerán que compuestos de la fórmula **xxi** y **xxii**, en donde el Anillo A es distinto que pirimidina, se pueden preparar por medio de la misma ruta de síntesis, usando un material de partida análogo a **ii**.

[0110] El tratamiento de compuestos que tienen la fórmula general **xvi** con una amina, tal como bencilamina, en ausencia de solvente a temperatura elevadas usando irradiación de microondas resulta en la desprotección del diol y luego la repetición del proceso en presencia de una base, tales como DIPEA o Et₃N a temperatura elevadas en un solvente prótico, tales como EtOH o BuOH usando irradiación de microondas da como resultado pirimidinas sustituidas **xviii** (Métodos J y K).

[0111] Se conocen los métodos para la síntesis de clorosulfonilcarbamato de *ter*-butilo **xix** (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, tales como 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina, en un solvente, tales como ACN, para obtener Boc sulfamatos de la fórmula **xx** (Método L). La eliminación del grupo siloxi con un ácido prótico como TFA (Método M) da los compuestos de la fórmula **xxi**.

[0112] De modo alternativo, el compuesto **xii** se puede exponer directamente a las condiciones descritas en los Métodos H–M, para obtener sulfamatos de dihidroxiciclopentilmetilo de la fórmula **xxii**.

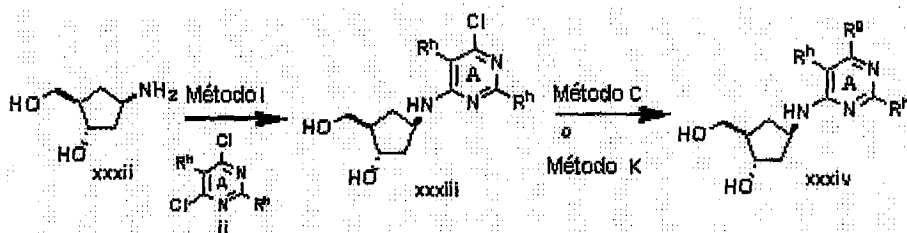
Esquema 3: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo 4-amidosustituidos



[0113] Los compuestos de la fórmula (*I-B*), en donde W es –NHC(O)– se pueden preparar por medio de los métodos indicados con anterioridad en el Esquema 3. Se conocen los métodos para la síntesis de lactama bicíclica **xxiii** (Daluge *et al.*,

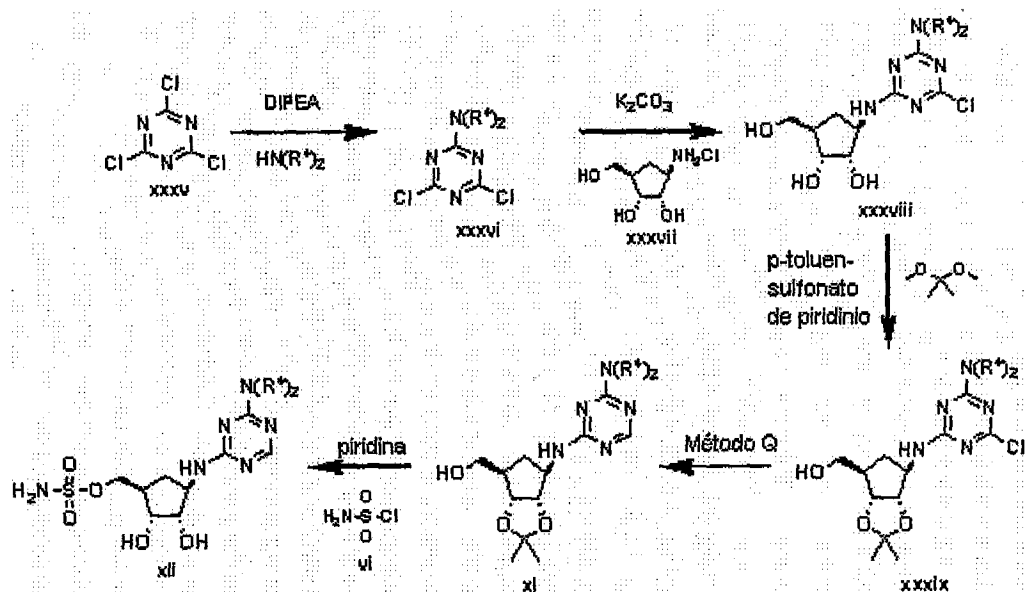
Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2000, 19, 297–327). La dihidroxilación usando tetróxido de osmio en presencia de un N-óxido orgánico, tales como óxido de N-metilmorfolina, en un solvente, tal como acetona, da diol **xxiv**. La protección global de ambos alcoholes usando cloruro de bencilo y una base, tales como Et₃N y un catalizador, como DMAP, en un solvente, como DCM, da el compuesto **xxv**. La lactama bicíclica resultante se reduce usando NaBH₄ para obtener amina Boc-prottegida **xxvi**, que luego se desprotege tras el tratamiento con HCl en ausencia de agua. El clorhidrato de amina secundaria resultante **xxvii** se trata con un cloruro de acilo de la fórmula **xxviii** en presencia de una base, tales como Et₃N o DIPEA, en un solvente aprótico, tal como DCM para obtener amidas de la fórmula **xxix** de acuerdo con el Método N. El alcohol primario de **xxx** luego se sulfamóla por tratamiento con clorosulfonamida **vi** y una base, como DBU, en un solvente aprótico polar, como ACN (Método O). La desprotección global de ambos alcoholes secundarios usando amoníaco en un solvente polar, como MeOH, da sulfamatos finales de la fórmula **xxxi** (Método P).

Esquema 4: Síntesis de sulfamatos de [(1R,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo 2- y 6-sustituídos



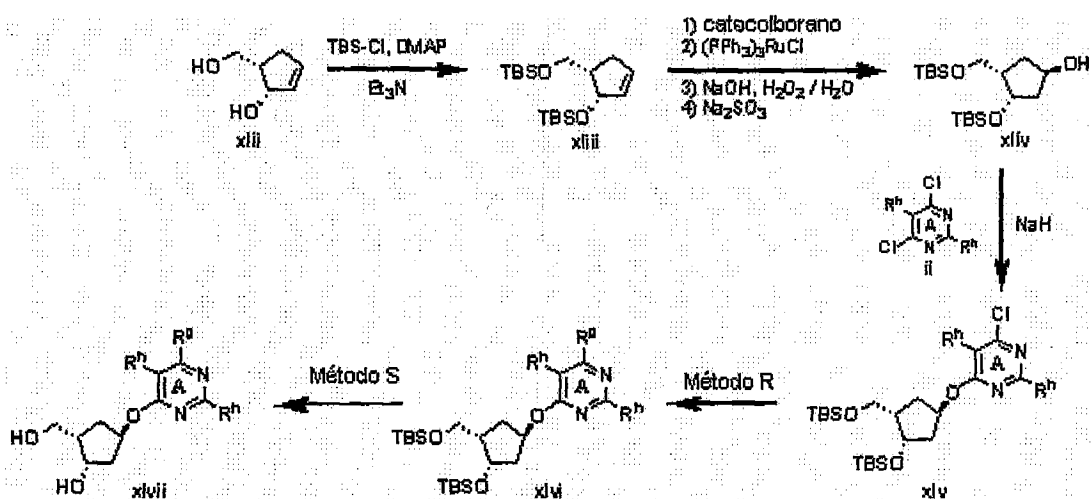
[0114] Los compuestos de la fórmula (I-B), en donde W es –NH– y R^c y R^d son hidrógeno se pueden preparar por medio de los métodos indicados con anterioridad en Esquema 4. Se trata aminodiol **xxxii** (Ober, M.; Muller, H.; Pieck, C.; Gierlich, J.; Carell, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 18143–18149) con dicloropirimidinas de la fórmula **ii** de acuerdo con el Método I para dar cloropirimidinas de la fórmula **xxxiii**. La posterior reacción con un nucleófilo apropiadamente sustituido de acuerdo con el Método C o Método K da compuestos de la fórmula **xxxiv**. Estos dioles se sulfamólan selectivamente con posterioridad y se desprotegen de acuerdo con los Métodos L–M tal como se destaca en el Esquema 2.

Esquema 5: Síntesis de sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo



[0115] Los compuestos de la fórmula (I-B), en donde el Anillo A es un anillo triazina, se pueden preparar tal como se indica en el Esquema 5. El acoplamiento de cloruro cianúrico xxxv con una amina primaria o secundaria en un solvente como THF usando una base como DIPEA a temperatura reducida da como resultado dicloruro xxxvi. El desplazamiento de un cloruro con clorhidrato de amina xxxvii, seguido de la protección selectiva de los grupos hidroxilo vecinales usando 2,2-dimetoxipropano en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio da como resultado alcohol xxxix. La eliminación del cloruro de arilo restante usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (Método Q), seguido de sulfamoiación usando clorosulfonamida vi da sulfamato xli.

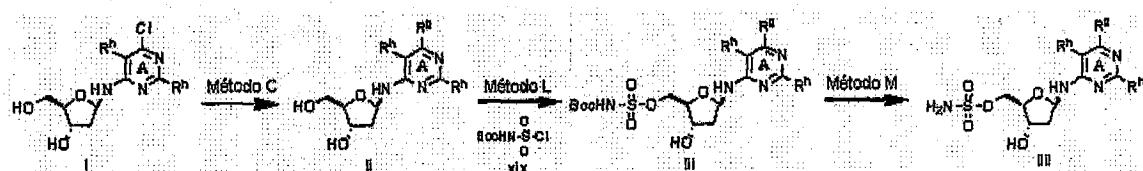
Esquema 6: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-((pirimidin-4-il)oxi)-2-hidroxiciclopentil)metilo 2- y 6-sustituidos



~~409~~
407

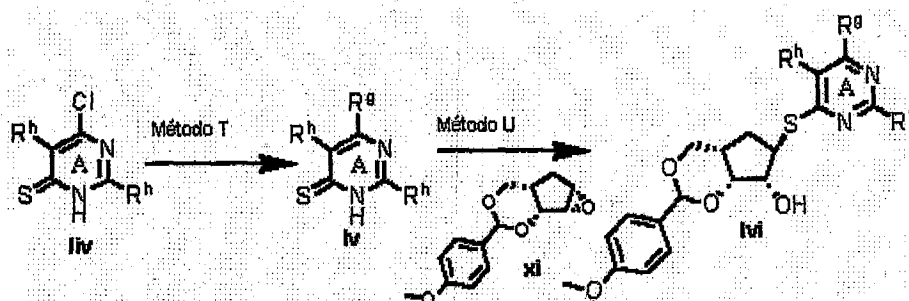
Esquema 8: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-[(pirimidin-4-il)amino]-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo 2- y 6-sustituidos

410
400



[0118] Una ruta general para la síntesis de de compuestos de la fórmula (I-B), en donde W es -NH-, Y = -O- y R^c es -H, se destaca con anterioridad en el Esquema 8. Los compuestos de la fórmula I se conocen (Kita, *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 554-561). El desplazamiento del cloruro de arilo usando un nucleófilo apropiadamente sustituido de acuerdo con el Método C da pirimidinas de la fórmula II. El compuesto II se sulfomóla luego selectivamente y se desprotege para dar los compuestos finales de acuerdo con el Esquema 2 (Métodos L-M).

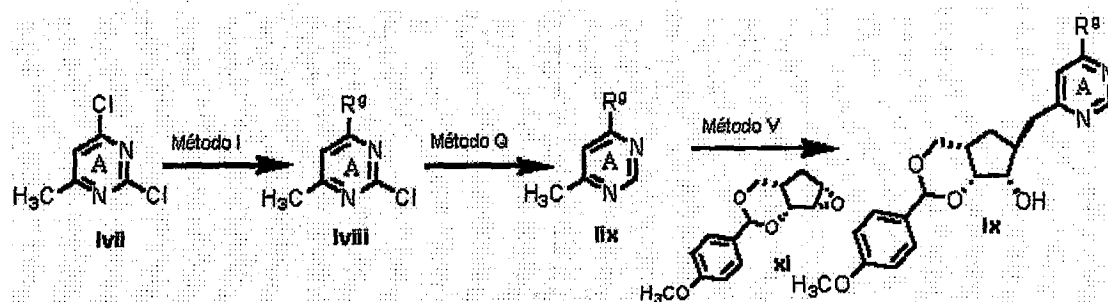
Esquema 9: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)sulfanil]-2-mono y 2,3-dihidroxiciclopentil)metilo 2- y 6-sustituidos



[0119] La síntesis de los compuestos de la fórmula (I-A), en donde W es -S- y R^c es -OH, se describe en el Esquema 9. El acoplamiento de compuestos de la fórmula Iiv con un nucleófilo, como una amina, tiene lugar en un solvente, como DMF para obtener sustituidos compuestos de la fórmula Iv (Método T). La posterior apertura del epóxido xi usando una base, como carbonato de potasio en un solvente, como DMF da como resultado alcohol Ivi (Método U). El compuesto Ivi se desoxigena luego opcionalmente (Métodos F-G) y se sustituye con los sustituyentes apropiados de acuerdo con los Métodos J, luego L-M y se lleva a cabo en compuestos de la fórmula (I-A) de acuerdo con el Esquema 2.

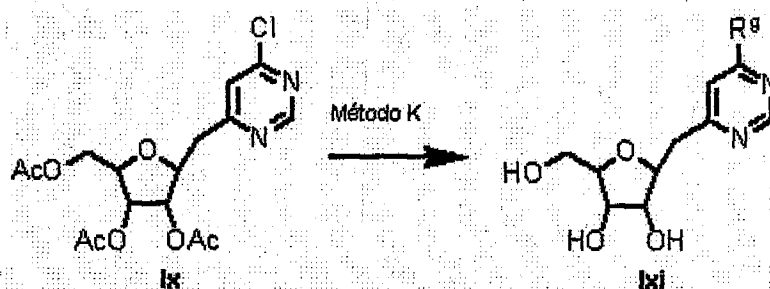
Esquema 10: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4S)-4-[(pirimidin-4-il)metil]-2-mono y 2,3-dihidroxiciclopentil)metilo 2- y 6-sustituidos

75



[0120] Los compuestos de la fórmula (I-A), en donde W es $-\text{CH}_2-$, se pueden preparar tal como se indicó con anterioridad en el Esquema 10. Las metilpirimidinas de la fórmula Ivii se acoplan con un nucleófilo, como una amina de acuerdo con el Método I para dar 2-cloropirimidinas de la fórmula Iviii. La hidrodescloración de acuerdo con el Método Q da metilpirimidinas de la fórmula Iix. La desprotonación del grupo metilo de Iviii se efectúa por tratamiento con una base fuerte, tales como fenil-litio y este carbanión se usa para abrir el epóxido xi (Método V). Los compuestos resultantes de la fórmula Iix luego se desoxigenan de modo opcional (Métodos F-G), se desprotegen y se sulfamólan selectivamente (Métodos J, luego L-M), obteniendo los compuestos de la fórmula (I-A) de acuerdo con el Esquema 2.

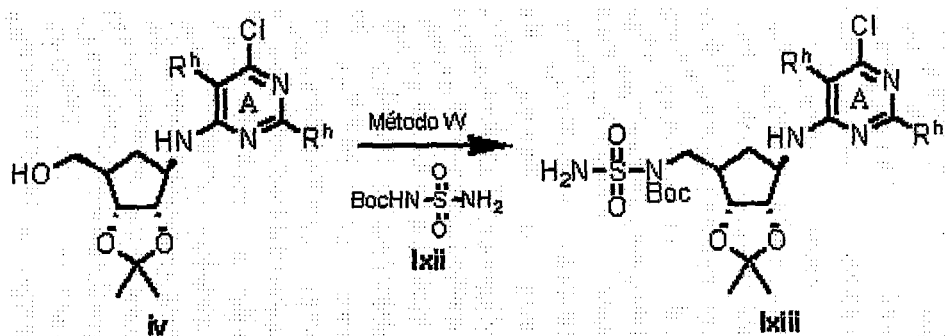
Esquema 11: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((2S,3S,5S)-5-[(pirimidin-4-il)metil]-3-mono y 3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-metilo 2- y 6-sustituidos



[0121] Los compuestos de la fórmula (I), en donde W es $-\text{CH}_2-$ e Y = $-\text{O}-$, se pueden preparar como con anterioridad en el Esquema 11. El compuesto Ix es conocido (Renz, et al., *Liebigs Annalen der Chemie*, 1986, 6, 957-966). El acoplamiento con un nucleófilo apropiadamente sustituido, como una amina de acuerdo con el Método K da el triol sustituido, completamente desprotegido Ixi. Los compuestos de la fórmula Ixi se obtienen luego de acuerdo con el Esquema 2 (Métodos L-M).

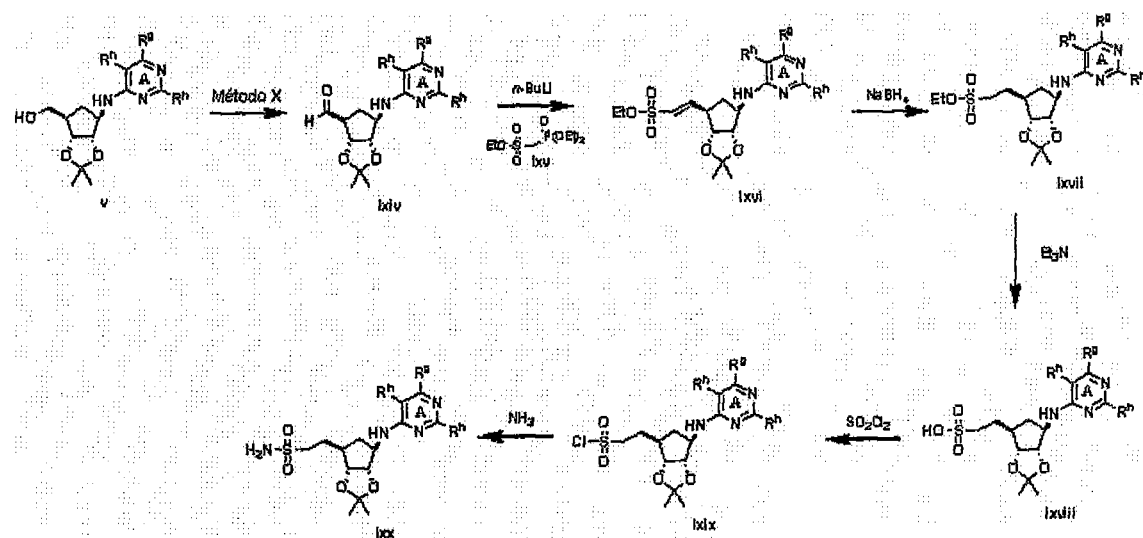
Esquema 12: Ruta general para la síntesis de N-(((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil)metil)sulfamidas 2- y 6-sustituidas

410
412
410



[0122] Los compuestos de la fórmula (I-B), en donde X = -NH-, se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 12. Se conocen los métodos para la síntesis de (aminosulfonil)carbamato de *ter*-butilo Ixii (Masui, *et al.*, *Tet. Lett.*, 2004, 45, 1853-1856). Los compuestos de la fórmula iv se acoplan con este carbamato en presencia de un azodicarboxilato, como diisobutilazodicarboxilato en presencia de trifenilfosfina en un solvente, como EtOAc para dar compuestos Boc-protectados de la fórmula Ixiii (Método W). Estos compuestos luego se sustituyen con los sustituyentes apropiados y se desprotegen globalmente para dar compuestos de la fórmula (I-B) de acuerdo con los Métodos T y E (Esquemas 9 y 1).

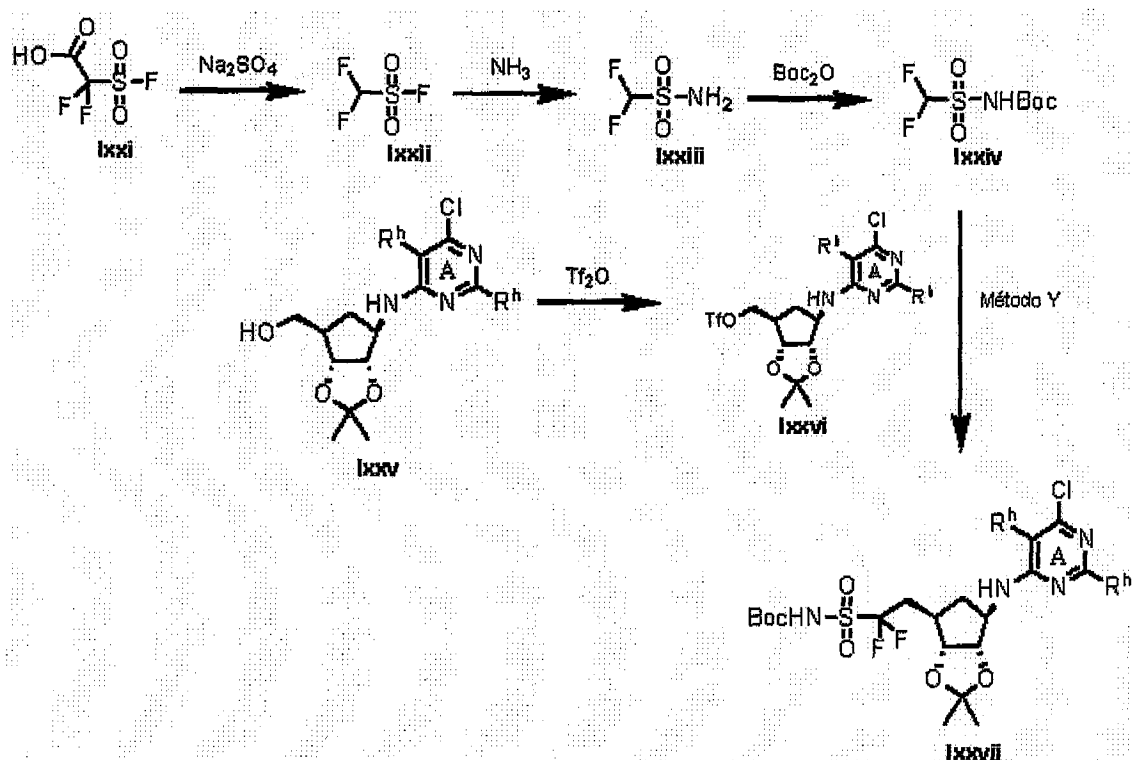
Esquema 13: Ruta de síntesis de 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil)etansulfonamidas 2- y 6-sustituidas



[0123] Los compuestos de la fórmula (I-B) en donde X = CH₂ se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 13. Los compuestos de la fórmula v se oxidan usando un agente oxidante, como peryodinano de Dess-Martin en un solvente, como DCM (Método X). Se conocen los métodos para la síntesis de Ixv (Carretero, *et al.*, *Tetrahedron.*, 1987, 43, 5125-5134) y este compuesto se desprotona

usando *n*-BuLi en THF y se añade al aldehído **ixiv** para obtener alquenos de la fórmula **ixvi**. La reducción del doble enlace usando NaBH₄ en EtOH, seguido de calentamiento del éster de sulfonato resultante con Et₃N en DCM usando irradiación de microondas da ácido sulfónico **ixviii**. El tratamiento con cloruro de tionilo a temperatura reducida en DCM en presencia de un catalizador, como DMF da cloruros de sulfonilo de la fórmula **ixix**. Finalmente, el tratamiento con amoníaco en un solvente, como 1,4-dioxano en presencia de DIPEA en DCM a temperaturas reducidas da sulfonamidas de la fórmula **lxx**.

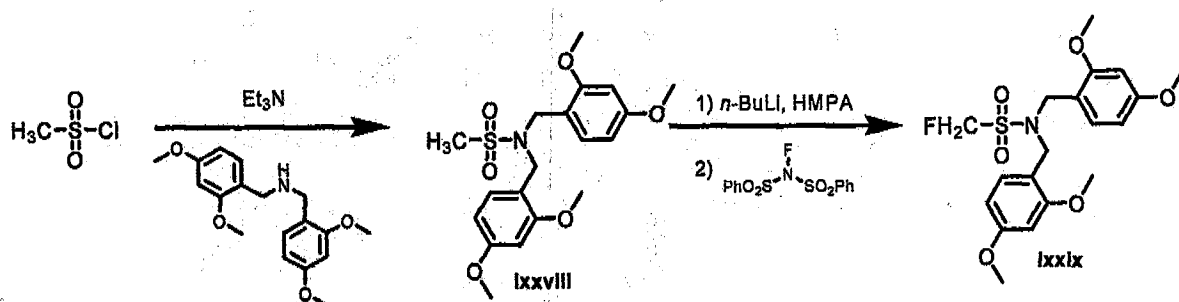
Esquema 14: Ruta de síntesis de 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil)-1,1-difluoroetansulfonamidas 2- y 6-sustituidas



[0124] Los compuestos de la fórmula (*I-B*) en donde X = CF₂ se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 14. El ácido carboxílico **lxxi** se descarboxila usando sulfato de sodio en agua para dar fluoruro de sulfonilo **lxxii**, que luego se convierte en la correspondiente sulfonamida usando amoníaco en 1,4-dioxano. La protección Boc del nitrógeno usando anhídrido de Boc en presencia de DMAP y Et₃N en DCM da Boc sulfonamida **lxxiv**. La desprotonación del grupo CF₂H usando una base fuerte, como LiHMDS a temperatura reducida en un solvente, como THF seguido del tratamiento con triflatos de la fórmula **lxxvi** (generados por

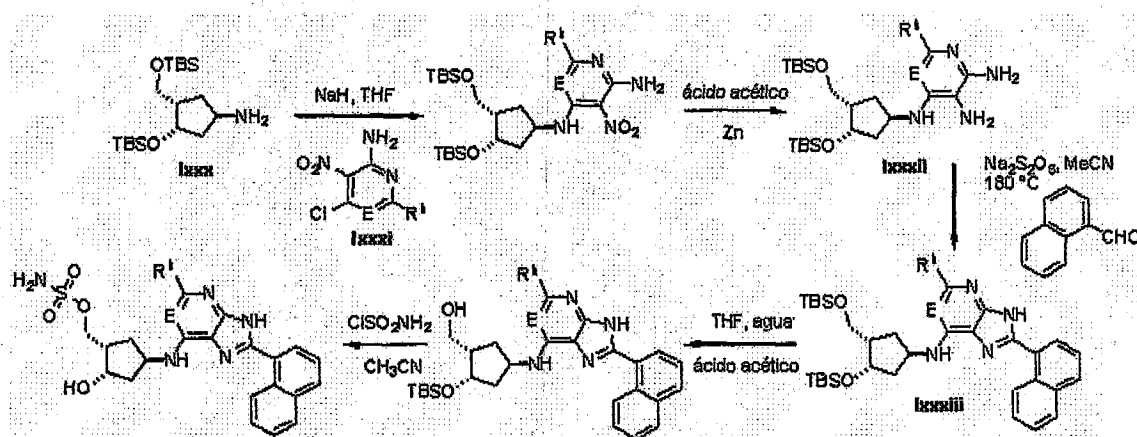
tratamiento de alcohol **lxxv** con anhídrido trifluoroacético y Et₃N en DCM) da compuestos de la fórmula **lxxvii** (Método Y). Estos compuestos se sustituyen luego con los sustituyentes apropiados y se desprotegen globalmente para dar compuestos de la fórmula (**I-B**) de acuerdo con los Métodos T y E (Esquemas 9 y 1).

Esquema 15: Ruta de síntesis de 2-((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil)-1-fluoroetansulfonamidas 2- y 6-sustituidas



[0125] Los compuestos de la fórmula (**I**), en donde X = CHF, se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 15. Se acopla el cloruro de metansulfonilo con bis(2,4-dimetoxibencil)amina en presencia de Et₃N y DMAP en DCM para dar sulfonamida **lxxviii**. El posterior tratamiento con *n*-BuLi y HMPA en THF a temperatura reducida seguido de *N*-fluorobencensulfonimida da fluorometilsulfonamida **lxxix**. Este compuesto se convierte luego en los compuestos de la fórmula (**I**) por medio de los procedimientos descritos en el Esquema 14.

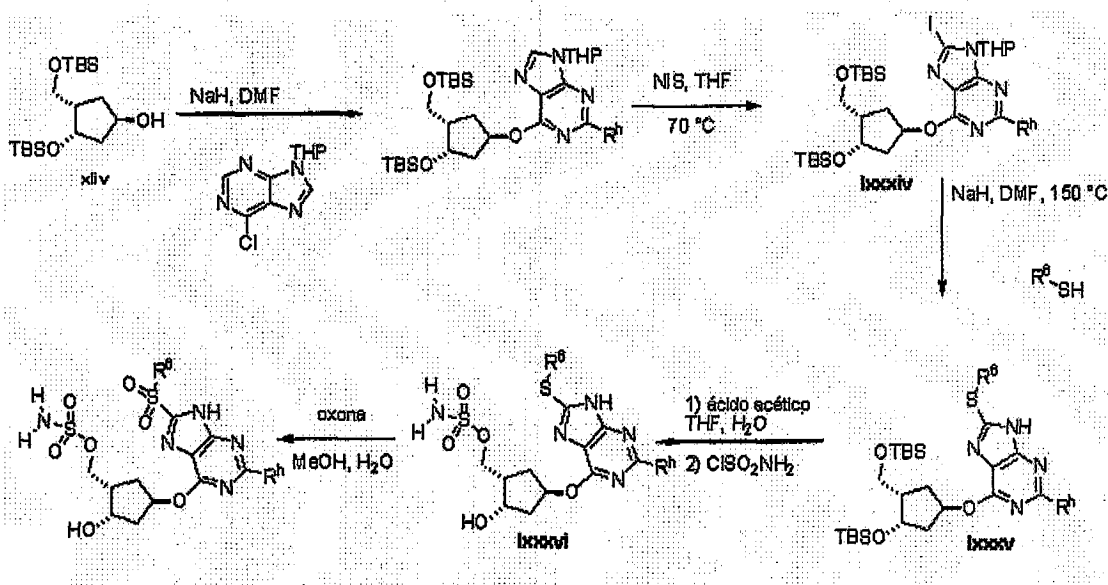
Esquema 16: Ruta de síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(2-fenil-3H-imidazo-piridin-7-ilamino)ciclopentil)metilo 2-sustituidos



[0126] Los compuestos de la fórmula (**VII-A**), en donde W = NH, se pueden preparar

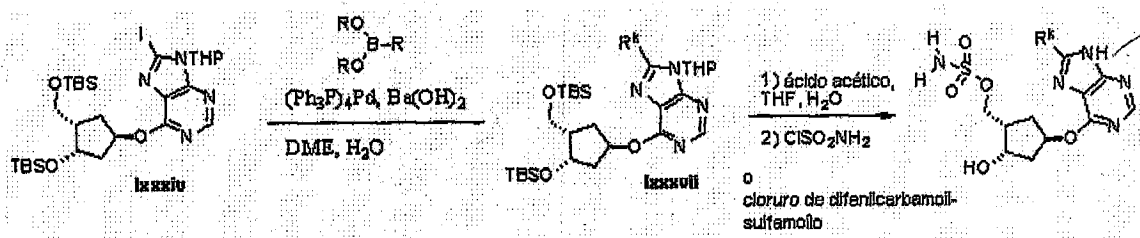
por medio de los métodos destacados en el Esquema 16. La sal sódica de **lxxx**, que se prepara como en el Ejemplo 128a-c que sigue, se condensa con un nitro aromático **lxxxi**. Posteriormente, la reducción con cinc en ácido acético provee **lxxxii**. El acoplamiento oxidativo de un aldehído apropiado como naptaldehído en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ provee compuestos de la fórmula general **lxxxiii**. La desprotección con ácido acético en agua/THF (*Tetrahedron Lett.* 1998, 29, 6331) seguido de sulfamación con clorosulfonamida y desprotección concomitante del hidroxilo secundario provee compuestos de la fórmula general **VII-A**.

Esquema 17: Ruta representativa de la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(8-(sulfonil)-9H-purin-6-iloxi)ciclopentil)metilo sustituidos



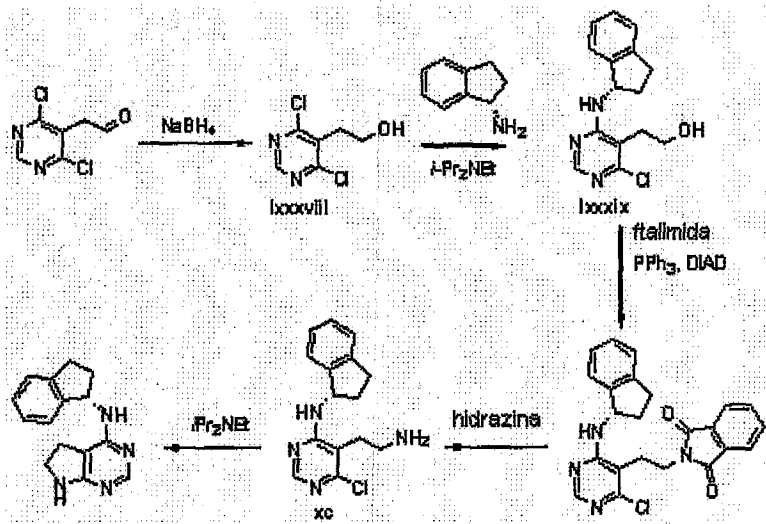
[0127] Los compuestos de la fórmula (**VII-A**) en donde $W = O$ y $R^k = -\text{SO}_2\text{R}^6$ se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 17. La sal sódica de **xliv** se condensa con 6-cloro-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina que posteriormente se yodina con NIS en THF para proveer el compuesto **lxxxiv**. La sal sódica de un tiolato de arilo, como 3-metilbencenotiol, se condensa en DMF para proveer el intermediario **lxxxv** que, después de desproteger y sulfamar como se describió previamente, provee el compuesto **lxxxvi**. La exposición a condiciones oxidativas como oxona en metanol acuoso provee compuestos de la fórmula general **VI**.

Esquema 18: Ruta de síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-(9H-purin-6-iloxi)-2-hidroxiciclopentil)metilo 9-sustituidos



[0128] Los compuestos de la fórmula (VII) en donde W = O y R^k = arilo y heteroarilo se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 18. El acoplamiento de intermediarios mediado con Pd de la forma lxxxiv con ácidos borónicos provee compuestos de la forma lxxxvii. La desprotección seguida de sulfamación con una clorosulfonamida o cloruro de difenilcarbamoilsulfamoilo (preparado de una manera similar a la publ. de solicitud de patente U.S. (2005), US 2005282797 A1) seguido de la eliminación del grupo siloxi secundario con un ácido prótico, como HCl, provee compuestos de la fórmula general VII.

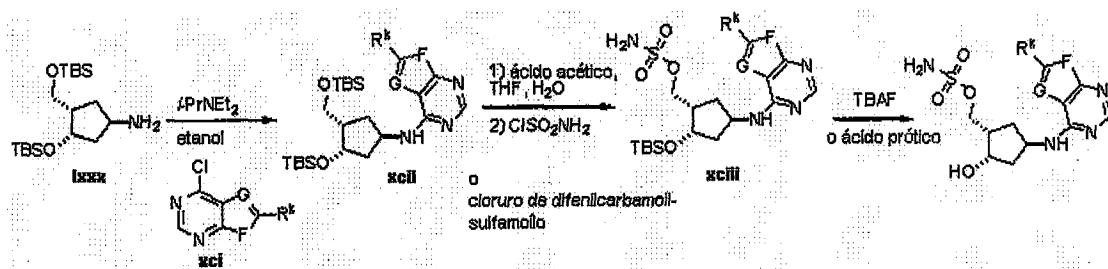
Esquema 19: Síntesis de (S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina



[0129] Se sintetiza (S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)indolin-4-amina tal como se ilustra en el Esquema 19. La reducción de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído con borhidruro de sodio provee alcohol lxxxviii, que posteriormente se condensa con un aminoindano apropiado como (S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina para proveer la pirimidina sustituida lxxxix. El desplazamiento en condiciones de tipo Mitsunobu con ftalimida y DIAD, seguido de la eliminación del grupo ftaloilo con hidrazina, provee el intermediario de amina xc. La ciclación en condiciones básicas el compuesto final (S)-N-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

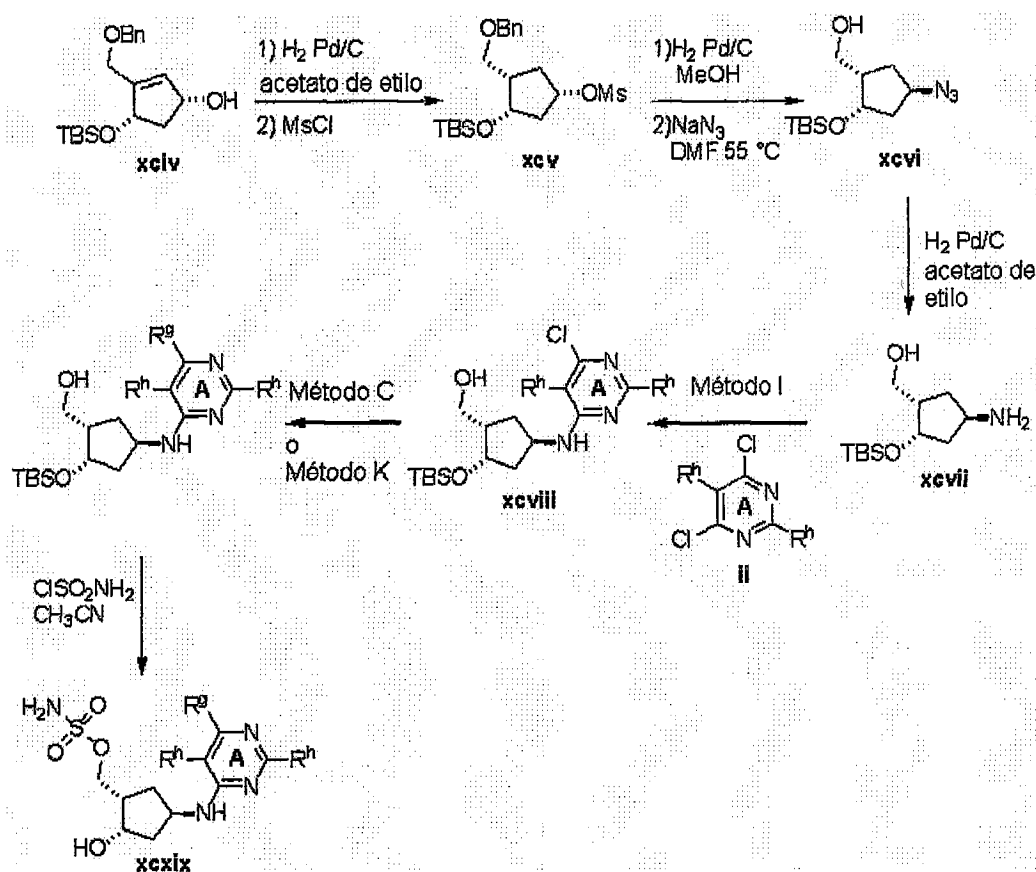
Esquema 20: Síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(pirimidin-4-

ilamino)ciclopentil)metilo sustituidos



[0130] Los compuestos de la fórmula (VI) en donde W = NH se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 20. La amina lxxx se condensa con heterociclos sustituidos con cloro del tipo xci para proveer un producto representado como xcii. La desprotección del grupo siloxi primario con ácido acético acuoso seguido de sulfamación con clorosulfonamida o cloruro de difenilcarbamoilsulfamoilo provee intermediarios de la forma xciii. La eliminación del grupo hidroxilo primario con una fuente de flúor, tales como TBAF, o ácido prótico, como HCl provee el compuesto final de la fórmula VI.

Esquema 21: Ruta de síntesis de 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil)-1-fluoroetansulfonamidas 2- y 6-sustituídas



[0131] Tal como se indica en el Esquema 21, la conversión de **xciv** (Ruediger, E; Martel, A; Meanwell, N; Solomon, C; Turmel, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 739–742) en los compuestos de la fórmula **I-A** en donde W = NH se lleva a cabo por hidrogenación catalizada con paladio seguida de formación de mesilato para dar **xcv**. La hidrogenólisis del grupo bencilo primario seguido del desplazamiento del mesilato usando azida sódica en DMF da **xcvi**. La exposición de **xcvi** a condiciones de hidrogenación da el aminoalcohol deseado **xcvii**, que luego se puede usar en reacciones de acoplamiento con un heterociclo sustituido con cloro tales como **ii**. El desplazamiento del cloruro de arilo de la fórmula **xcviii** se logra por acoplamiento con el nucleófilo apropiadamente sustituido, tales como una amina, alcohol o tiol a temperatura elevada usando irradiación de microondas en ausencia de solvente (ver el Método C). Un posterior tratamiento con clorosulfonamida recién preparada **vi** seguido de clivaje del grupo protector de TBS usando un reactivo apropiado, tales como TBAF, HF piridina o HCl, da como resultado los sulfamatos **I-A** tal como se representa por

xcxix.

Usos de los compuestos de la invención

[0132] Los compuestos de esta invención son inhibidores útiles de la actividad enzimática de E1. En particular, los compuestos están diseñados para ser inhibidores de NAE, UAE y/o SAE. Los inhibidores incluyen compuestos que reducen los efectos de promoción de las enzimas E1 en conjugación ubl con las proteínas blanco (por ejemplo, reducción de ubiquitinación, nedilación, sumoilación), reducen la señalización intracelular mediada por la conjugación ubl y/o reducen la proteólisis mediada por la conjugación ubl (por ejemplo, inhibición de la ubiquitinación dependiente de culina y proteólisis (por ejemplo, la ruta de ubiquitina-proteasoma)). De esta manera, los compuestos de esta invención se pueden ensayar en cuanto a su capacidad para inhibir la enzima E1 *in vitro* o *in vivo*, o en modelos de células o animales de acuerdo con los métodos provistos en detalle en la presente o métodos conocidos en el arte. Los compuestos se pueden ensayar en cuanto a su capacidad de unirse o mediar la actividad enzimática de E1 directamente. De modo alternativo, la actividad de los compuestos se puede ensayar a través de ensayos celulares indirectos, o ensayos que miden los efectos corriente debajo de la activación de E1 para evaluar la inhibición de los efectos corriente debajo de la inhibición de E1 (por ejemplo, inhibición de la ubiquitinación dependiente de culina y proteólisis). Por ejemplo, la actividad se puede evaluar por detección de sustratos conjugados con ubl (por ejemplo, E2s conjugados con ubl, culinas nediladas, sustratos ubiquitinados, sustratos sumoilados); detección de la estabilización del sustrato proteico corriente abajo (por ejemplo, estabilización de p27, estabilización de I κ B); detección de la inhibición de la actividad de UPP; detección de efectos corriente abajo de la inhibición de la proteína E1 y la estabilización del sustrato (por ejemplo, ensayos de informantes, por ejemplo, ensayos de informantes NF κ B, ensayos de informantes p27). Los ensayos para evaluar las actividades se describen a continuación en la sección experimental y/o se conocen en el arte.

[0133] Una forma de realización de la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que los compuestos de la invención se puedan derivar en grupos funcionales para proveer derivados profarmacológicos que son capaces de reconvertirse en los compuestos principales *in vivo*. Los ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de

metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo o ésteres de pivaloiloximetilo derivados de un grupo hidroxilo del compuesto o un resto de carbamoilo derivado de un grupo amino del compuesto. Adicionalmente, cualquier equivalente de los presentes compuestos fisiológicamente aceptables, similares a los ésteres metabólicamente lábiles o carbamatos que son capaces de producir los compuestos principales descritos en la presente *in vivo*, están dentro del alcance de la invención.

[0134] Si la sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se utilizan en estas composiciones, las sales se derivan con preferencia de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Para reseñas de sales apropiadas, ver, por ejemplo, Berge et al, *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice de Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0135] Los ejemplos no limitativos de sales por adición de ácidos apropiadas incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

[0136] Las sales por adición de bases apropiadas incluyen, sin limitación, sales de amonio, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y de potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc.

[0137] En ciertas formas de realización particulares, la invención se refiere a una sal por adición de bases de un compuesto de la fórmula I formado por desprotonación del resto de sulfamato ($X = O$), el resto de sulfamida ($X = NH$), o el resto de sulfonamida ($X = CH_2$), de ser aplicable. En algunas de estas formas de realización, la invención se refiere a una sal de sodio o de potasio de un compuesto de la fórmula I.

[0138] Además, los grupos básicos nitrogenados se pueden cuaternizar con estos agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro de metilo, etilo, propilo y butilo, bromuros y yoduros; dialquilsulfatos, 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. Se obtuvieron así productos solubles o dispersables en agua o

aceite.

[0139] Las composiciones farmacéuticas de la invención son preferentemente en una forma apropiada para administración a un receptor, con preferencia un mamífero, con mayor preferencia un ser humano. El término "portador farmacéuticamente aceptable" se usa aquí para referirse a un material que es compatible con el receptor y es apropiado para suministrar un agente activo al sitio blanco sin terminar la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, de haber alguno, asociados con el portador, están ligados preferentemente a una relación razonable de riesgo/beneficio para el uso pretendido del agente activo.

[0140] Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar por medio de métodos bien conocidos en el arte tales como procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización o emulsión, entre otros. Las composiciones se pueden producir en varias formas, que incluyen gránulos, precipitados o particulados, polvos que incluyen polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, agentes solubilizantes, modificados de la biodisponibilidad y combinaciones de ellos.

[0141] Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, albúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos o carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno-fosfato disódico, hidrógeno-fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímero de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[0142] De acuerdo con una forma de realización preferida, las composiciones de la invención se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero, con preferencia un ser humano. Estas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, por spray inhalable, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se usa en la presente incluye inyección subcutánea, intravenosa,

410
422
420

intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o por técnicas de infusión. Con 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 larga duración. Más aún, los compuestos se pueden administrar en un medio local más que sistémico, tales como administración (por ejemplo, por inyección) en un sitio tumoral.

[0143] Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas usando un líquido tales como, pero sin limitación, un aceite, agua, un alcohol y combinaciones de ellos. Los agentes solubilizantes tales como las ciclodextrinas pueden estar incluidas. Los tensioactivos, agentes de suspensión o agentes emulsionantes farmacéuticamente apropiados se pueden añadir para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como, pero sin limitación, aceite de maní, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones de suspensión pueden incluir alcoholes, tales como, pero sin limitación, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. Los éteres, tales como, pero sin limitación, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y petrolato; y agua también se pueden usar en formulaciones en suspensión.

[0144] Las formas inyectables estériles de las composiciones de la invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en el arte usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear figuran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un medio solvente o de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blanco que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son de utilidad en la preparación de inyectables, como aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas

también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tales como carboximetilcelulosa o similares agentes de dispersión que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes de emulsión o mejoradores de la biodisponibilidad se usan comúnmente en la preparación de formas sólidas, líquidas o de otra dosificación farmacéuticamente aceptable también se pueden usar a los fines de la formulación. Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección tales como por inyección de bolo o inyección continua. Una forma de unidad de dosificación para inyección puede ser en ampollas o en recipientes de multidosis.

[0145] Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación de aceptación oral que incluye, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes de emulsión y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir agentes endulzantes, saborizantes o colorantes. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes de utilidad incluyen lactosa y almidón de maíz seco. En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden típicamente. Los recubrimientos se pueden usar para una variedad de finalidades; por ejemplo, la enmascarar el sabor, para afectar el sitio de disolución o absorción, o para prolongar la acción del fármaco. Los recubrimientos se pueden aplicar a un comprimido o a partículas granuladas para usar en una cápsula.

[0146] De modo alternativo, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Ellos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante apropiado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por ello, se disolverá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0147] Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar por vía tópica, en especial cuando el tratamiento incluye áreas u órganos de fácil acceso por aplicación tópica, que incluye enfermedades del ojo, de la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas apropiadas se preparan

fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

[0148] La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (ver con anterioridad) o en una formulación de enema apropiada. Los parches transdérmicos tópicos también se pueden usar. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento apropiado con contenido de componente activo suspendido o disuelto en uno o varios portadores. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petrolato líquido, vaselina, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De modo alternativo, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema apropiadas con contenido de componentes activos suspendidos o disueltos en uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores apropiados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0149] Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en suero fisiológico estéril isotónico con pH ajustado o, con preferencia, como soluciones en suero fisiológico estéril isotónico con pH ajustado con un conservante o sin él, como cloruro de benzalconio. De modo alternativo, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento como petrolato.

[0150] Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar por inhalación o por aerosol nasal. Estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en suero fisiológico, empleando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes convencionales de solubilización o dispersión.

[0151] Las composiciones farmacéuticas de la invención se usan en particular en aplicaciones terapéuticas referidas a los trastornos descritos en la presente (por ejemplo, trastornos proliferativos, por ejemplo, cánceres, trastornos inflamatorios, neurodegenerativos). Con preferencia, la composición se formula para administrar a un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia del trastorno relevante en tratamiento. El término "paciente", como se usa en la presente, implica un animal, con preferencia un mamífero, con mayor preferencia

un ser humano. Las composiciones farmacéuticas de preferencia de la invención son aquellas formuladas para la administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas de dosificación anterior con contenido de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención también está unida a la experimentación de rutina y, por ello, está dentro del alcance de la presente invención. En ciertas formas de realización, la composición farmacéutica de la invención también puede comprender otro agente terapéutico. Con preferencia, ese otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno, la enfermedad o la condición patológica tratados.

[0152] Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una cantidad del compuesto o la composición suficiente, después de una administración de dosis única o múltiple, para causar una reducción detectable en la actividad enzimática de E1 y/o la gravedad del trastorno o el estado patológico en tratamiento. "Cantidad terapéuticamente efectiva" también pretende incluir una cantidad suficiente para tratar una célula, prolongar o prevenir el progreso del trastorno o el estado patológico en tratamiento (por ejemplo, prevenir el crecimiento tumoral adicional de un cáncer, prevenir la respuesta inflamatoria adicional), mejorar, aliviar, aligerar o mejorar los síntomas del trastorno del sujeto que se espera que no estén sin dicho tratamiento. La cantidad de inhibidor de enzima E1 requerida dependerá del compuesto particular de la composición dada, el tipo de trastorno en tratamiento, la vía de administración y la duración requerida para tratar el trastorno. También se debe entender que una dosificación específica y un régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente, el momento de administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de fármacos, el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. En ciertos aspectos donde el inhibidor se administra en combinación con otro agente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de la invención será típicamente no mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Con preferencia, la cantidad de agente terapéutico adicional oscilará de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como único agente terapéuticamente activo.

[0153] Una forma de realización de la invención se refiere a un método de inhibición o

reducción de la actividad enzimática de E1 en una muestra que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto de la invención, o una composición que comprende un compuesto de la invención. La muestra, como se usa en la presente, incluye sin limitación una muestra que comprende enzima E1 purificada o parcialmente purificada, células cultivados o extractos de cultivos celulares; células biopsadas o fluidos obtenidos de un mamífero o sus extractos; y fluido corporal (por ejemplo, sangre, suero, saliva, orín, heces, semen, lágrimas) o sus extractos. La inhibición de la actividad enzimática de E1 en una muestra se puede llevar a cabo *in vitro* o *in vivo*, *in cellulo* o *in situ*.

[0154] En otra forma de realización, la invención provee un método para tratar un paciente que tiene un trastorno, un síntoma de un trastorno, en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno, que comprende la administración al paciente de un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención. El tratamiento puede ser curar, sanar, aliviar, aligerar, alterar, remediar, mejorar, paliar, incrementar o afectar el trastorno, los síntomas del trastorno o la predisposición al trastorno. Siempre que no se esté unido a la teoría, se cree que el tratamiento causa la inhibición del crecimiento, la ablación o la muerte de una célula o tejido *in vitro* o *in vivo*, o reducir de otra manera 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, un cáncer, trastorno inflamatorio). Tal como se usa en la presente, "inhibir el crecimiento" o "inhibición del crecimiento" de una célula o tejido (por ejemplo, una célula proliferativa, tejido tumoral) se refiere a lentificar, interrumpir, suspender o detener su crecimiento y metástasis y no indica necesariamente una eliminación total del crecimiento.

[0155] Las aplicaciones patológicas incluyen aquellos trastornos en los que la inhibición de la actividad enzimática de E1 es perjudicial para la supervivencia y/o la expansión de células o tejido enfermos (por ejemplo, las células son sensibles a la inhibición de E1; la inhibición de la actividad de E1 disrumpe los mecanismos de la enfermedad; la reducción la actividad de E1 estabiliza la proteína que son inhibidoras de los mecanismos de la enfermedad; la reducción de la actividad de E1 da como resultado la inhibición de las proteínas que son activadoras de los mecanismos de la enfermedad). Las aplicaciones patológicas también pretenden incluir cualquier trastorno, enfermedad o condición patológica que requiere actividad efectiva de culina y/o ubiquitinación cuya actividad se puede regular por disminución de la actividad

427
42

enzimática de E1 (por ejemplo, actividad de NAE, UAE).

[0156] Por ejemplo, los métodos de la invención son de utilidad en el tratamiento de trastornos que incluyen la proliferación celular que incluyen, pero sin limitación, trastornos que requieren de una ubiquitinación efectiva dependiente de culina y una vía de proteólisis (por ejemplo, la vía de ubiquitina proteasoma) para el mantenimiento y/o la progresión del estado patológico. Los métodos de la invención son de utilidad en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (por ejemplo, activación de NFκB, activación de p27^{Kip}, activación de p21^{WAF/CIP1}, activación de p53) que son reguladas por la actividad de E1 (por ejemplo, actividad de NAE, actividad de UAE, actividad de SAE). Los trastornos relevantes incluyen trastornos proliferativos, los cánceres más notables y trastornos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoidea, enfermedad de intestino inflamatorio, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, dermatosis (por ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis), trastornos proliferativos vasculares (por ejemplo, aterosclerosis, restenosis) enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, rechazo de tejidos y de órganos)); así como inflamación asociada con infección (por ejemplo, respuestas inmunes), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, mal de Alzheimer, mal de Parkinson, enfermedad de las neuronas motrices, dolor neuropático, trastornos repetitivos triples, astrocitomas y neurodegeneración como resultado de enfermedad hepática alcohólica), lesión isquémica (por ejemplo, accidente cerebrovascular) y caquexia (por ejemplo, falla proteica muscular acelerada que acompaña a varios estados fisiológicos y patológicos (por ejemplo, lesión nerviosa, ayuno, fiebre, acidosis, infección por VIH, aflicción por cáncer y ciertas endocrinopatías)).

[0157] Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son de particular utilidad para el tratamiento del cáncer. Tal como se usa en la presente, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por una proliferación celular descontrolada o desregulada, mayor diferenciación celular, capacidad inapropiada para invadir el tejido circundante y/o capacidad de establecer un nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, tumores sólidos y tumores sanguíneos. El término "cáncer" comprende enfermedades de la piel, de tejidos, de órganos, de huesos, de cartílagos, de la sangre y de los vasos. El término "cáncer" también comprende cánceres primarios y metastáticos.

[0158] En algunas formas de realización, el cáncer es un sólido tumor. Los ejemplos no limitativos de tumores sólidos que pueden ser tratados por medio de métodos de la invención incluyen cáncer de páncreas; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de

mama, que incluye cáncer de mama metastático; cáncer de próstata, que incluye cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, que incluye, por ejemplo, carcinoma de células renales metastático; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, que incluye, por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma bronquialveolar (BAC) y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, que incluye, por ejemplo, cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, que incluye, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, que incluye tumores neuroendocrinos metastáticos; tumores de cerebro que incluyen, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer de huesos; y sarcoma del tejido blando.

[0159] En algunas otras formas de realización, el cáncer es una malignidad hematológica. Los ejemplos no limitativos de malignidad hematológica incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielogénica crónica (CML), que incluye CML acelerada y CML en fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), que incluye linfoma folicular y linfoma de manta celular; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (MDS), que incluyen anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos en anillo (RARS) (anemia refractaria con blastos excesivos (RAEB) y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

[0160] En algunas formas de realización, el compuesto o la composición de la invención se usa para tratar a un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia en un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata y cáncer de páncreas. En ciertas formas de realización preferidas, el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y cánceres hematológicos.

[0161] De acuerdo con el trastorno o estado patológico particular por tratar, en algunas formas de realización, el inhibidor de la enzima E1 de la invención se administra junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales. En algunas formas de realización, el o los agentes terapéuticos adicionales es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno o la condición patológica en tratamiento. Tal

como se usa en la presente, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar un trastorno o estado patológico particular se conocen como "apropiados para el trastorno o el estado patológico en tratamiento".

[0162] El inhibidor de E1 de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una forma de dosificación única o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes o al mismo momento o después de la administración del inhibidor de E1 de la invención.

[0163] En algunas formas de realización, el inhibidor de la enzima E1 de la invención se administra junto con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes citotóxicos, radioterapia e inmunoterapia apropiados para el tratamiento de trastornos proliferativos y cáncer. Los ejemplos no limitativos de agentes citotóxicos apropiados para usar en combinación con los inhibidores de la enzima E1 de la invención incluyen: antimetabolitos, que incluyen, por ejemplo, capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y metotrexato; inhibidores de la topoisomerasa que incluyen, por ejemplo, etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecano, irinotecano, doxorrubicina y daunorrubicina; alcaloides vinca que incluyen, por ejemplo, vincristina y vinblastina; taxanos que incluyen, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; agentes de platino que incluyen, por ejemplo, cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antibióticos que incluyen, por ejemplo, actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorrubicina, idarrubicina, doxorrubicina y doxorrubicina liposomal pegilada; agentes de alquilación tales como melfalano, clorambucilo, busulfano, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina y ciclofosfamida; que incluyen, por ejemplo, CC-5013 y CC-4047; inhibidores de la proteína tirosina quinasa que incluyen, por ejemplo, mesilato de imatinib y gefitinib; inhibidores de proteasoma que incluyen, por ejemplo, bortezomib; talidomida y análogos relacionados; anticuerpos que incluyen, por ejemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

[0164] Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la invención incluyen agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida,

azatioprina, metotrexato y sulfasalazina; agentes antibacterianos y agentes antivirales; y agentes para el tratamiento de Alzheimer tales como donepezilo, galantamina, memantina y rivastigmina.

[0165] A fin de que la invención se entienda más completamente, se establecen los siguientes ejemplos de preparación y de ensayo. Estos ejemplos figuran sólo con fines ilustrativos y no se construyen como limitativos del alcance de la invención de modo alguno.

EJEMPLOS

Abreviaturas

AA	acetato de amonio
AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
d	días
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DEAD	dietilazodicarboxilato
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et ₃ N	triethylamina
FA	ácido fórmico
H ₂ O	agua
h	horas
HCl	ácido clorhídrico
LC/MS	espectro de masa de cromatografía líquida
MeOH	metanol
MeOD	d ₄ -metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
min	minutos

MS	espectro de masa
MWI	irradiación de microondas
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
ta	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Métodos de LC-MS analíticos

Se obtuvieron espectros en un Hewlett-Packard HP1100 usando las siguientes condiciones:

FA estándar: Phenominex Luna 5 µm columna C18 50 x 4,6 mm a 2,5 ml/min gradiente de ACN con contenido de 0 a 100% 0,1 % de ácido fórmico en H₂O durante 3 min

AA estándar: Phenominex Luna 5 µm columna C18 50 x 4,6 mm a 2,5 ml/min gradiente de ACN con contenido de 0 a 100 % 10 mM de acetato de amonio en H₂O durante 3 min.

Aguas FA: Waters Symmetry C18 3,5 µm columna 4,6 mm x 100 mm a 1 ml/min gradiente de ACN con contenido de 0 a 95 % 0,1 % de ácido fórmico en H₂O durante 10 min

Aguas AA: Waters Symmetry C18 3,5 µm columna 4,6 mm x 100 mm a 1 ml/min gradiente de ACN con contenido de 0 a 75 % 10 mM de acetato de amonio en metanol durante 10 min

FA largo: Waters Symmetry C8 3,5 µm columna 4,6 mm x 100 mm a 1 ml/min gradiente de ACN con contenido de 5 a 100 % 0,1 % de ácido fórmico en H₂O durante 12 min

AA largo: Waters Symmetry C18 3,5 µm columna 4,6 mm x 100 mm a 1 ml/min gradiente de ACN con contenido de 5 a 100 % 10 mM de acetato de amonio en H₂O durante 12 min

Ejemplo 1: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-

ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (compuesto
I-29)

Etap a: (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-
(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

[0166] Una mezcla de clorhidrato de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol (200 mg, 1,09 mmol), 4,6-dicloropirimidina (240 mg, 1,61 mmol) y Et₃N (0,380 mL, 2,73 mmol) en EtOH (3,00 mL) se calentó hasta 150 °C durante 15 min usando MWI. La mezcla cruda se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 15% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (255 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1,13 min, ES⁺ 260. (AA estándar).

Etap a: {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2,2-
dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol

[0167] Una solución de (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (255 mg, 0,982 mmol), ácido p-toluensulfónico monohidratado (187 mg, 0,982 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,670 mL, 0,545 mmol) en MeOH (5,00 mL) se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por medio de la adición de solución saturada acuosa de NaHCO₃ (10 mL) y MeOH se retiró al vacío. La mezcla acuosa se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y las sustancias orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (135 mg, 45,8%). LC/MS: R_t = 1,77 min, ES⁺ 300. (AA estándar).

Etap a: [(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-
ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-
ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

[0168] Una mezcla de {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (200 mg, 0,667 mmol) y (S)-(+)-1-aminoindano (0,188 mL, 1,47 mmol) se calentaron hasta 180 °C durante 3 h en un tubo sellado usando MWI. La mezcla se disolvió en DCM y la suspensión resultante se lavó con H₂O seguido de solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (218 mg, 82,4%). LC/MS: R_t = 1,44 min, ES⁺ 397 (AA estándar).

Etap a: sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-

ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-
ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo

[0169] Una solución 2,00 M de clorosulfonamida en ACN se preparó de la siguiente manera: 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 una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de que la adición estuviera completa y la mezcla solidificara, se añadió ACN (22,5 mL). La solución resultante se dejó reposar bajo una fuente ventilada de nitrógeno durante la noche a ta.

[0170] A una solución de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-metanol (100. mg, 0,252 mmol) y Et₃N (0,0527 mL, 0,378 mmol) en DCM (2,50 mL) se añadió gota a gota una solución 2,00 M de clorosulfonamida en ACN (0,190 mL, 0,380 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM, se neutralizó con H₂O y la capa orgánica se separó, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (65,0 mg, 54%). LC/MS: R_t = 1,58 min, ES⁺ 476 (AA estándar).

Etapas e: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-29)

[0171] Una solución de sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo (60,0 mg, 0,126 mmol) se trató con una mezcla 9:1 de ácido trifluoroacético en H₂O (5,00 mL, 58,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min antes de ser concentrada al vacío. El material crudo se purificó por medio de HPLC preparativa en fase inversa C18 al eluir con un gradiente de 5 a 70% de 0,1% de FA/95% de ACN/5% de H₂O en 0,1% de FA/99% de H₂O/1% de ACN durante 16 min para obtener el compuesto del título (27,0 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, δ 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,28-7,02 (m, 5H), 6,72 (bs, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 5,1, 9,5 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 1H), 1,19-1,05 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,13 min, ES⁺ 436 (AA estándar).

Ejemplo 2: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il}amino]-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

(compuesto I-21)

Etapas a: (2R)-2-([(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-2-feniletanol

[0172] 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 este momento, la mezcla se enfrió y se diluyó con tolueno (10,0 mL). La mezcla se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y H₂O. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (10,0 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió AcOH (1,13 mL, 19,9 mmol), seguido de borhidruro de sodio (251 mg, 6,64 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta 23 °C durante la noche. La mezcla se dividió en DCM y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró y la cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 5 a 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 (AA estándar).

Etapas b: (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina

[0173] 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 agregó 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. Tras agitar durante 45 min, la reacción se neutralizó por medio de la adición de una solución al 10% de Na₂CO₃ en H₂O (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 EtOH (190 mL) y se trató con una solución acuosa 10,4 M de HCl (5,70 mL, 59,3 mmol). La mezcla resultante luego se calentó hasta reflujo durante 16 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y se dividió en H₂O (150 mL) y Et₂O (50,0 mL). La capa acuosa se ajustó en pH 10 por medio de la adición de Na₂CO₃ y se extrajo con Et₂O (3 x 50,0 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y la cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 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 (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 (bs, 2H), 1,60 (dd, J = 8,7, 12,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

Etapas c: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidrox ciclopentil}metilo

(compuesto I-21)

[0174] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,95 (s, 1H), 7,28-7,15 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,38 (bs, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 2,46-2,27 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,35-1,27 (m, 2H), 1,25 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,42 min, ES⁺ 464 (AA estándar).

Ejemplo 3: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidrox ciclopentil}metilo (compuesto I-24)

[0175] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-c usando 4-cloroindan-1-ona en la etapa a. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,01 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 4H), 5,69 (s, 1H), 5,44 (bs, 1H), 4,17 (dddd, J = 5,2, 9,7, 9,7, 9,8 Hz, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,88 (ddd, J = 8,2, 8,2, 16,4 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,08 min, ES⁺ 470. (FA estándar).

Ejemplo 4: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-5,6-Difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidrox ciclopentil}metilo (compuesto I-17)

[0176] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-c usando 5,6-difluoroindan-1-ona en la etapa a. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,96 (s, 1H), 7,14-7,02 (m, 3H), 5,62-5,58 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,22-4,13 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,43-1,20 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,02 min, ES⁺ 472 (FA estándar).

Ejemplo 5: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidrox ciclopentil}metilo (compuesto I-6)

[0177] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-c usando 4,7-difluoroindan-1-ona en la etapa a. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,95 (s, 1H), 7,02-6,86 (m, 2H), 5,62-5,50 (m, 2H), 4,23-4,12 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,37-1,25 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 472 (FA estándar).

Ejemplo 6: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-4\text{-fluoro-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-il]amino})\text{pirimidin-}4\text{-il]amino})-2,3\text{-dihidrox ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-1)

[0178] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-c usando 4-fluoroindan-1-ona en la etapa a. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,06 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 7,03-6,91 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,42 (bs, 1H), 4,27-4,11 (m, 1H), 4,08-3,89 (m, 2H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 2H), 2,06-1,89 (m, 1H), 1,47-1,23 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 0,94$ min, ES^+ 454 (FA estándar).

Ejemplo 7: sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1R)-2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino})\text{pirimidin-}4\text{-il]amino})-2,3\text{-dihidrox ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-8)

[0179] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando (R)-(-)-1-aminoindano en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,96 (s, 1H), 7,27-7,12 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,23-4,13 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,90 (dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,63-2,50 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,38-1,27 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,07$ min, ES^+ 436 (FA estándar).

Ejemplo 9: sulfamato de $((1R,2R,3S,4R)-4-[(6-(\text{bencilamino})\text{pirimidin-}4\text{-il]amino})-2,3\text{-dihidrox ciclopentil})\text{metilo}$ (compuesto I-27)

[0180] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando bencilamina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,92 (s, 1H), 7,35-7,16 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,91 (bs, 1H), 3,87 (dd, $J = 5,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 5,6, 5,6$ Hz, 1H), 2,39-2,19 (m, 2H), 1,46-1,11 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,14$ min, ES^- 408 (AA estándar).

Ejemplo 1: sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[\text{bencil}(\text{metil})\text{amino})\text{pirimidin-}4\text{-il]amino})-2,3\text{-dihidrox ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-22)

[0181] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando N-metilbencil amina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,99 (s, 1H), 7,34-7,14 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,23-4,09 (m, 2H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,35-1,20 (1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,27$ min, ES^- 422 (AA estándar).

Ejemplo 10: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-5\text{-cloro-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-il]amino})\text{pirimidin-}4\text{-il]amino})-2,3\text{-dihidrox ciclopentil}\}\text{metilo}$

131
135

(compuesto I-19)

[0182] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-c usando 5-cloroindan-1-ona en la etapa a. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,35-1,22 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,44 min, ES- 470. (AA estándar).

Ejemplo 11: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-ihidroxi-4-((6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metilo

(compuesto I-12)

[0183] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naptilamina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,93 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,23-4,11 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,08-1,76 (m, 5H), 1,35-1,22 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,33 min, ES⁺ 450. (AA estándar).

Ejemplo 12: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metilo

(compuesto I-2)

Etapas a: [(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de ter-butilo

[0184] (1R,2S)-1-Aminoindan-2-ol (1,83 g, 12,3 mmol) se disolvió en DCM (70,0 mL) y se añadió TEA (3,42 mL, 24,5 mmol). Se agregó di-ter-butildicarbonato (2,81 g, 12,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (3,12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES⁺ 250. (AA estándar).

Etapas b: [(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de ter-butilo

[0185] Una mezcla de [(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de ter-butilo (680 mg, 2,73 mmol), DMF (21,1), monóxido de bario (5,02 g, 32,7 mmol), hidróxido de bario (2,80 g, 16,4 mmol) y yodometano (1,70 mL, 27,3 mmol) se agitó durante la noche. LC/MS no mostró material de partida. La reacción se neutralizó por medio de la adición de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H₂O (3x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (178

mg, 25%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES⁺ 264 (AA estándar).

Etapas c: (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina

[0186] A [(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *ter*-butilo (253 mg, 0,961 mmol) se añadió una solución 4,00 M de HCl en 1,4-dioxano (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min, tras lo cual se formó un sólido blanco. La suspensión se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para obtener un sólido blanco, que se disolvió en H₂O. La solución se ajustó en pH 10. por medio de la adición de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo luego con Et₂O (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 (AA estándar).

Etapas d: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidro-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metilo (compuesto I-2)}

[0187] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-c usando (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina en la etapa a. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7,97 (s, 1H), 7,28–7,10 (m, 4H), 5,36 (bs, 1H), 4,21–4,10 (m, 3H), 3,93 (bs, 1H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12–2,95 (m, 2H), 2,44–2,26 (m, 2H), 1,38–1,25 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 466 (FA estándar).

Ejemplo 13: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-14)

[0188] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando ciclohexanometilamina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ : 8,08 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,22–4,13 (m, 2H), 4,00 (bs, 1H), 3,89 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 6,2, 6,5 Hz, 1H), 3,18–3,07 (m, 2H), 2,42–2,29 (m, 2H), 1,83–1,53 (m, 7H), 1,44–1,14 (m, 5H), 1,07–0,92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,31 min, ES– 414 (AA estándar).

Ejemplo 14: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidro-4-[(2-[(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metilo (compuesto I-10)

Etapas a: oxima de 3-metilindan-1-ona

[0189] A una solución de 3-metilindan-1-ona (221 mg, 1,51 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (295 mg, 4,25 mmol) en MeOH (4,00 mL) se añadió una solución de NaOH (200 mg, 5,00 mmol) en H₂O (2,00 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del MeOH y el

439
452

residuo se dividió en DCM y H₂O. La capa orgánica se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido ceroso (232 mg, 95%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 162 (AA estándar).

Etapa b: 3-metilindan-1-amina

[0190] Una mezcla de oxima de 3-metilindan-1-ona (223 mg, 1,38 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (14,7 mg, 50% de agua húmedo) en MeOH (5,00 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró luego a través de celite, se lavó con MeOH y los filtrados combinados se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (195 mg, 96%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,39–7,14 (m, 4H), 4,26 (dd, J = 7,2, 9,4 Hz, 1H), 3,13–2,96 (m, 1H), 2,71 (ddd, J = 6,9, 6,9, 12,5 Hz, 1H), 1,75 (bs, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (ddd, J = 9,9, 9,9, 11,7 Hz, 1H) ppm.

Etapa c: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-({2-[(3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metilo
(compuesto I-10)

[0191] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 2,4-dicloropirimidina en la etapa a y 3-metilindan-1-amina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,65–7,36 (m, 1H), 7,34–7,04 (m, 5H), 6,23–5,99 (m, 1H), 5,62 (bs, 1H), 4,53–4,36 (m, 1H), 4,22–4,09 (m, 2H), 3,94–3,81 (m, 2H), 3,25–3,08 (m, 1H), 2,94–2,76 (m, 1H), 1,66–1,44 (m, 1H), 1,44–1,20 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,19 min, ES⁺ 450. (AA estándar).

Ejemplo 15: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo
(compuesto I-15)

[0192] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 2,4-dicloropirimidina en la etapa a y (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,47 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32–7,17 (m, 4H), 6,06 (bs, 1H), 5,64 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,21–4,09 (m, 2H), 3,91–3,81 (m, 2H), 2,47 (dd, J = 7,3, 12,4 Hz, 1H), 2,41–2,23 (m, 2H), 1,91 (bs, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,99–0,88 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES⁺ 464 (AA estándar).

Ejemplo 16: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({2-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-4)

[0193] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 2,4-dicloropirimidina en la etapa a y ciclohexanometilamina en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,1

Hz, 1H), 4,42 (dd, $J = 7,9, 13,8$ Hz, 1H), 4,22–1,43 (m, 2H), 3,93–9,85 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,48–2,28 (m, 2H), 1,84–1,55 (m, 7H), 1,37–1,13 (m, 5H), 1,07–0,93 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,11$ min, ES^+ 416 (AA estándar).

Ejemplo 17: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[bencil(metil)amino]pirimidin-4-il)-amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-20)

[0194] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 2,4-dicloropirimidina en la etapa a y *N*-metilbencil amina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,38–7,25 (m, 5H), 6,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,03–4,95 (m, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,14 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,89–3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,35–2,22 (m, 2H), 1,28 (bs, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,16$ min, ES^+ 424 (AA estándar).

Ejemplo 18: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[2-(bencilamino)pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-7)

[0195] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 2,4-dicloropirimidina en la etapa a y bencilamina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,58 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,36–7,26 (m, 4H), 7,24–7,18 (m, 1H), 5,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,63–4,47 (m, 2H), 4,26 (bs, 1H), 4,18–4,07 (m, 2H), 3,86 (dd, $J = 5,3, 5,3$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 5,9, 6,3$ Hz, 1H), 2,34–2,19 (m, 2H), 1,31–1,14 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,07$ min, ES^+ 410. (AA estándar).

Ejemplo 19: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo y sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)-amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (compuestos I-18 y I-13)

[0196] Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 4,6-dicloro-2-metilpirimidina en la etapa a y (S)-(+)-1-aminoindano en la etapa c. Datos analíticos para sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-18): ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,31–7,14 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 5,29 (bs, 1H), 4,22–4,11 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,90 (dd, $J = 5,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 5,7, 5,7$ Hz, 1H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,93–2,82 (m, 1H), 2,63–2,52 (m, 1H), 2,40–2,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,43–1,24 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,29$ min, ES^+ 450. (AA estándar). Datos analíticos para sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-13): ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,45 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25–4,11 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,92 (dd, $J = 5,3, 5,8$ Hz, 1H), 3,78

(dd, $J = 5,8, 5,8$ Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,44–2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,45–1,24 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 0,76$ min, ES^+ 334 (AA estándar).

Ejemplo 20: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-(bencilamino)-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-30)

[0197] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-e usando 2,4-dicloropirimidina en la etapa a y bencilamina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,41–7,31 (m, 4H), 7,31–7,22 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21–4,09 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 4,9, 4,9$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 5,9, 6,8$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37–2,21 (m, 2H), 1,41–1,21 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,16$ min, ES^+ 424 (AA estándar).

Ejemplo 21: sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-25)

Etapas a: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)-ciclopentanol

[0198] A una mezcla neta de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol (3,00 g, 22,9 mmol) y 4,6-dicloropirimidina (3,70 g, 24,8 mmol) se añadió alcohol isopropílico (30,0 mL) y Et_3N (8,00 mL, 57,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La mezcla luego se enfrió hasta 23 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 5 a 7% de MeOH en DCM y el compuesto se cristalizó en EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,30 g, 59%). LC/MS: $R_t = 0,84$ min, ES^+ 244 (AA estándar).

Etapas b: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

[0199] Una mezcla de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)-ciclopentanol (500. mg, 2,05 mmol), 1-butanol (4,00 mL) y (S)-(+)-1-aminoindano (0,806 mL, 6,16 mmol) se calentó hasta 200 °C durante 90 min en un tubo sellado usando MWI. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 5 a 25% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (513 mg, 73%). LC/MS: $R_t = 1,20$ min, ES^+ 341 (AA estándar).

Etapas c: (clorosulfonil)carbamato de *ter*-butilo

[0200] 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 23 °C se añadió alcohol *ter*-butilico (3,50

440
442
440

mL, 36,2 mmol) gota a gota por medio de una 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 recogido se secó en un desecador de vacío bajo vacío de cámara 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 congelador. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, δ 8,44 (bs, 1H), 1,57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0,939 min, ES⁺ 215 (AA estándar). Referencia: F. Hirayama et al., *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1509–1523.

Etapa d: ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((6-((1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metoxi)sulfonil)carbamato de *ter*-butilo

[0201] Una mezcla neta de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-((6-((1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (100. mg, 0,294 mmol) y 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina (181 mg, 0,881 mmol) se disolvió en ACN (5,00 mL) antes de añadir (clorosulfonil)carbamato de *ter*-butilo (95,0 mg, 0,441 mmol, tal como se preparó en el Ejemplo 21c). La reacción se agitó durante 2 h antes de neutralizar por medio de la adición de MeOH (2 mL). La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 10 a 20% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (50,0 mg, 33%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES⁺ 520. (AA estándar).

Etapa e: sulfamato de ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((6-((1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto I-25)

[0202] A una solución de (((1*R*,2*S*,4*R*)-4-((6-((1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metoxi)sulfonil)carbamato de *ter*-butilo (50,0 mg, 0,0962 mmol) en DCM (2,00 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,500 mL, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con 10% de MeOH en DCM y el producto se disolvió en MeOH y se trató con NaHCO₃ sólido. La suspensión se filtró y el filtrado se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con 10% MeOH/DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo (12,0 mg, 30%). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,29–7,12 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,23–4,08 (m, 4H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,93–2,82 (m, 1H), 2,61–2,50 (m, 1H), 2,45–2,34 (m, 1H), 2,26–2,15 (m, 1H), 2,08–1,98 (m, 1H), 1,95–1,78 (m, 2H), 1,37–1,25 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,29 min, ES⁺ 420. (AA estándar).

Ejemplo 22: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)\text{-}2,3\text{-dihidroxi-4-}[(8\text{-fenil-}9H\text{-purin-}6\text{-il})\text{-amino}]\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-9)

[0203] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-b, luego 1d-e usando 6-cloro-8-fenil-9H-purina en la etapa a. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,4 (s, 1H), 8,28-8,10 (m, 4H), 7,76-7,64 (m, 1H), 7,58-7,40 (m, 7H), 4,89-4,75 (m, 1H), 4,70-4,59 (m, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 4,06-3,99 (m, 1H), 3,91 (bs, 1H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,34-2,15 (m, 3H), 1,37-1,21 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,14$ min, ES^+ 421 (AA estándar).

Ejemplo 23: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)\text{-}2,3\text{-dihidroxi-4-}(9H\text{-purin-}6\text{-ilamino})\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-3)

Etapas a: $[(3aR,4R,6R,6aS)\text{-}6\text{-Amino-}2,2\text{-dimetiltetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}]\text{metanol}$

[0204] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b usando clorhidrato de $(1R,2S,3R,5R)\text{-}3\text{-amino-}5\text{-(hidroximetil)-ciclopentano-}1,2\text{-diol}$. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 4,76 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 3,9, 11,3$ Hz, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,05 (bs, 2H), 2,53-2,35 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 5H) ppm.

Etapas b: $[(3aR,4R,6R,6aS)\text{-}2,2\text{-dimetil-}6\text{-(}9H\text{-purin-}6\text{-ilamino})\text{tetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}]\text{metanol}$

[0205] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a usando $[(3aR,4R,6R,6aS)\text{-}6\text{-amino-}2,2\text{-dimetiltetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}]\text{metanol}$. LC/MS: $R_t = 1,39$ min, ES^+ 306 (AA estándar).

Etapas c: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)\text{-}2,3\text{-dihidroxi-4-}(9H\text{-purin-}6\text{-ilamino})\text{ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-3)

[0206] Una suspensión de $[(3aR,4R,6R,6aS)\text{-}2,2\text{-dimetil-}6\text{-(}9H\text{-purin-}6\text{-ilamino})\text{tetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}]\text{metanol}$ (288 mg, 0,943 mmol) y Et_3N (0,400 mL, 2,87 mmol) en DCM (5,00 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución 2,00 M de clorosulfonamida en ACN (0,94 mL, 1,88 mmol, tal como se preparó en el Ejemplo 1d) gota a gota y se agregó DMF (1,50 mL) para solubilizar la mezcla. La solución se dejó calentar hasta 23 °C y se agitó durante 5 h antes de ser concentrada al vacío hasta sequedad. La mezcla cruda se trató con una solución 1,00 M de HCl en H_2O (5,00 mL, 5,00 mmol) y se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa C18 al eluir con un gradiente de 0 a 40% de 0,1% de FA/95% de ACN/5% de H_2O en 0,1% de

FA/99% de H₂O/1% de ACN durante 16 min para obtener el compuesto del título (95,0 mg, 29%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12,9 (bs, 1H), 8,25–8,01 (m, 2H), 7,68–7,29 (m, 3H), 5,12–4,30 (m, 3H), 4,10 (dd, *J* = 5,8, 9,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 7,0, 9,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 5,6, 5,6, 1H), 3,75 (dd, *J* = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 2,35–2,13 (m, 2H), 1,33–1,19 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,02 min, ES⁺ 345 (AA estándar).

Ejemplo 24: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-((6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo (compuesto 1-5)

Etapas a: (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hidroximetil)-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol

[0207] (1*S*,5*S*)-5-(Hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (3,19 g, 27,9 mmolar) se disolvió en DCM (143 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (7,52 g, 33,5 mmolar) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 4 h. TLC indicó la conversión completa. Se añadió gel de sílice (20 g), la mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (2,75 g, 76%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,47–2,40 (m, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 1,5, 10,2, 15,3 Hz, 1H), 2,01 (dd, *J* = 1,5, 15,3 Hz, 1H), 1,62 (bs, 2H) ppm. LC/MS: *R*_t = 0,37 min, ES⁺ 131 (AA estándar).

Etapas b: (1*aS*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta [1,2-*d*][1,3]dioxina

[0208] (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hidroximetil)-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol (3,65 g, 21,0 molar) se disolvió en DCM (121 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió 1-(dimetoximetil)-4-metoxibenceno (10,7 mL, 63,1 mmolar) seguido de *p*-toluensulfonato de piridinio (530. mg, 2,11 mmolar). La mezcla se agitó a 23 °C durante la noche. TLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (4,10 g, 78%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,93 (1H, s), 4,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,50–2,48 (m, 1H), 1,87 (ddd, *J* = 1,6, 8,0, 14,8 Hz, 1H), 1,77 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,68 min, ES⁺ 249 (AA estándar).

Etapas c: 2-[(4*aS*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta [d][1,3] dioxin-6-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

[0209] A una mezcla neta de (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)-hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina (600 mg, 2,42 mmolar), ftalimida (1,07 g, 7,25 mmolar) y sal potásica de ftalimida (1,34 g, 7,25 mmolar) se añadió DMSO (15,0 mL) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, se trató con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 15% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (602 mg, 63%). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES⁺ 396 (AA estándar).

Etapa d: O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato

[0210] A una solución agitada de 2-[(4aS,6R,7S,7aR)-7-hidroxi-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (1,26 g, 3,19 mmolar) en DCM (150. mL) se añadió DMAP (1,17 g, 9,54 mmolar) y clorotionoformiato de fenilo (0,661 mL, 4,78 mmolar) bajo una atmósfera de argón. Al cabo de 2 h, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 5% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanco (1,64 g, 97%). LC/MS: R_t = 2,21 min, ES⁺ 532 (AA estándar).

Etapa e: 2-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

[0211] A una solución de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato (56,9 mg, 0,107 mmolar) en tolueno (4,00 mL) se añadió tris(trimetilsilil)silano (0,0700 mL, 0,227 mmolar). Se burbujeó aire (2,00 mL) a través de la solución y se añadió una solución 1,00 M de trietilborano en hexano (0,0320 mL, 0,0320 mmolar) y la reacción se agitó durante 2 h. Se agregaron más tris(trimetilsilil)silano (0,0700 mL, 0,227 mmolar) y 1,00 M de trietilborano en hexano (0,0300 mL, 0,0300 mmolar) y la mezcla se agitó durante otras 6 h. La mezcla luego se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (16,9 mg, 42%). LC/MS: R_t = 2,03 min, ES⁺ 380. (AA estándar).

Etapa f: (4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-amina

[0212] Una mezcla de 2-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (390 mg, 1,03 mmolar), EtOH (11,3 mL) e hidrazina (0,0362 mL, 1,13 mmolar) se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla resultante se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 10 a 50% de MeOH en DCM. LC/MS: R_t = 1,08 min, ES^+ 250. (AA estándar).

Etapas g: 6-cloro-N-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]pirimidin-4-amina

[0213] Un tubo sellado con contenido de (4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-amina (120. mg, 0,481 mmolar), 4,6-dicloropirimidina (143 mg, 0,963 mmolar), DIPEA (0,0920 mL, 0,528 mmolar) y EtOH (30,0 mL) se calentó hasta 110 °C durante 20 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM (120 mg, 69%). LC/MS: R_t = 1,74 min, ES^+ 362 (AA estándar).

Etapas h: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

[0214] Una mezcla neta de 6-cloro-N-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]pirimidin-4-amina (120 mg, 0,332 mmolar) y (S)-(+)-1-aminoindano (0,170 mL, 1,33 mmolar) se calentó hasta 180 °C durante 6 h en un tubo sellado usando MWI. La reacción se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 15% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (33,1 mg, 41%). LC/MS: R_t = 0,90 min, ES^+ 244 (AA estándar).

Etapas i: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

[0215] Una mezcla de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)-ciclopentanol (33,1 mg, 0,136 mmolar), 6-cloro-N-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]pirimidin-4-amina (81,6 mg, 0,226 mmolar), (S)-(+)-1-aminoindano (0,222 mL, 1,73 mmolar) y 1-butanol (1,00 mL) se calentó hasta 180 °C durante 6 h en un tubo sellado usando MWI. La reacción se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 15% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (77,8 mg, 63%). LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 341 (AA estándar).

Etapas j: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto 1-5)

[0216] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21d-e usando (1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2-(hidroximetil)ciclopentanol y THF en la etapa d. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,38-7,12 (m, 5H), 5,51 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 7,7, 9,7 Hz, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,12 (dd, *J* = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,21 (ddd, *J* = 1,8, 7,6, 13,9 Hz, 1H), 2,04-1,85 (m, 2H), 1,81 (ddd, *J* = 4,9, 7,1, 13,8 Hz, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,44 (s, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,38 min, ES⁺ 420. (AA estándar).

Ejemplo 25: sulfamato de [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-11)

[0217] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 etapas a-c, seguido de las etapas f-g y finalmente las etapas i-j. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,30-7,11 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,32 (dd, *J* = 7,9, 9,4 Hz, 1H), 4,14-3,96 (m, 3H), 3,89 (dd, *J* = 3,8, 7,7 Hz, 1H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 8,0, 8,0, 15,8 Hz, 1H), 2,62-2,44 (m, 2H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 1,32 min, ES⁺ 436 (AA estándar).

Ejemplo 26: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-26)

Etapas a: 4,6-dicloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina

[0218] A una solución de cloruro cianúrico (631 mg, 3,42 mmolar) en THF (2,00 mL) a 0 °C se añadió (*S*)-(+)-1-aminoindano (0,385 mL, 3,00 mmolar) y DIPEA (0,596 mL, 3,42 mmolar) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se vertió luego en H₂O, se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (738 mg, 87%). LC/MS: *R*_t = 1,99 min, ES⁺ 281 (FA estándar).

Etapas b: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-({4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

[0219] Una mezcla de 4,6-dicloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina (735 mg, 2,61 mmolar), clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-

(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (400 mg, 218 mmolar), carbonato de potasio (602 mg, 4,36 mmolar) y 1,4-dioxano (3,60 mL) en un tubo sellado se calentó hasta 150 °C durante 20 min usando MWI. La cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 2 a 7% de MeOH en DCM dio como resultado el compuesto del título en forma de un sólido blanco (750. mg, 88%). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 392 (FA estándar).

Etapas c: $[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(\{4\text{-cloro-}6-[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino}\}-1,3,5\text{-triazin-}2\text{-il}\})\text{amino})-2,2\text{-dimetiltetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}\}\text{metanol}$

[0220] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b usando (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-($\{4\text{-cloro-}6-[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino}\}-1,3,5\text{-triazin-}2\text{-il}\})\text{amino})-5\text{-(hidroximetil)ciclopentano-}1,2\text{-diol}$. LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 432 (FA estándar).

Etapas d: $[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(\{4-[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino}\}-1,3,5\text{-triazin-}2\text{-il}\})\text{amino})-2,2\text{-dimetiltetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}\}\text{metanol}$

[0221] A una solución de $[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(\{4\text{-cloro-}6-[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino}\}-1,3,5\text{-triazin-}2\text{-il}\})\text{amino})-2,2\text{-dimetiltetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}\}\text{metanol}$ (182 mg, 0,421 mmolar) en EtOH (2,91 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (44,8 mg) y la mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 d. La filtración de la mezcla a través de un taco de celite, seguido de cromatografía en gel de sílice al eluir con 5% de MeOH en DCM dio como resultado el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80,0 mg, 48%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 398 (FA estándar).

Etapas e: sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)-4-(\{4-[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino}\}-1,3,5\text{-triazin-}2\text{-il}\})\text{amino})-2,3\text{-dihidrox ciclopentil}\}\text{metilo}$

[0222] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d usando $[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(\{4-[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-}1H\text{-inden-}1\text{-ilamino}\}-1,3,5\text{-triazin-}2\text{-il}\})\text{amino})-2,2\text{-dimetiltetrahidro-}3aH\text{-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-}4\text{-il}\}\text{metanol}$ y piridina. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,16–7,83 (m, 1H), 7,37–7,11 (m, 3H), 5,68–5,45 (m, 1H), 4,39–4,00 (m, 3H), 3,91–3,77 (m, 1H), 3,06–2,92 (m, 1H), 2,92–2,75 (m, 1H), 2,61–2,48 (m, 1H), 2,40–2,20 (m, 2H), 2,02–1,79 (m, 2H), 1,37–1,17 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 437 (FA estándar).

Ejemplo 27: sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-dihidroxi-}4\text{-(isonicotinoilamino)ciclopentil}\}\text{metilo}$ (compuesto I-28)

Etapas a: $(1R,4S,5R,6S)-5,6\text{-dihidroxi-}3\text{-oxo-}2\text{-azabicyclo}[2,2,1]\text{heptan-}2\text{-}$

carboxilato de *ter*-butilo

[0223] A una solución de (1*R*,4*S*)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-2-carboxilato de *ter*-butilo (500 mg, 2,39 mmolar) en acetona (20,0 mL) se añadió una solución acuosa al 4% de tetróxido de osmio en H₂O (0,015 mL, 0,00239 mmolar). A la mezcla resultante se añadió una solución acuosa 10,2 M de N-óxido de *N*-metilmorfolina (0,262 mL, 2,67 mmolar) gota a gota durante 1 h. En este momento, se añadió una solución 0,240 M de bisulfito de sodio acuoso (1,00 mL, 0,240 mmolar), la mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 20 a 70% de EtOAc en DCM para obtener el compuesto del título (420 mg, 72%). LC/MS: *R*_t = 0,94 min, ES⁺ 244 (FA estándar).

Etapas b: (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-bis(benzoiloxi)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de *ter*-butilo

[0224] Una solución de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-dihidroxi-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de *ter*-butilo (2,00 g, 8,22 mmolar), piridina (5,00 mL, 61,8 mmolar), Et₃N (2,29 mL, 16,4 mmolar) y DMAP (100 mg, 0,818 mmolar) en DCM (5,00 mL) se enfrió hasta 0 °C y se añadió cloruro de benzoilo (4,77 mL, 41,1 mmolar) gota a gota. La mezcla se dejó calentar hasta 23 °C y agitar durante 2 h. La reacción luego se diluyó con DCM, se lavó con saturada acuosa de NaHCO₃ (3x), solución de sulfato de cobre (II) (3x) y agua (3x). La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 5 a 40% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (2,92 g, 79%). LC/MS: *R*_t = 2,15 min, ES⁺ 452 (FA estándar).

Etapas c: benzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentan-1,2-diilo

[0225] A una solución de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-bis(benzoiloxi)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de *ter*-butilo (2,09 g, 4,62 mmolar) en MeOH (60,0 mL) se añadió borhidruro de sodio (700. mg, 18,5 mmolar) a 0 °C y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Al cabo de 1,5 h, la mezcla se neutralizó con solución 1,00 N de HCl (20,0 mL) y se concentró al vacío. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 20 a 60% de EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (1,50 g, 80%). LC/MS: *R*_t =

450
448

1,95 min, ES⁺ 456 (FA estándar).

Etapa d: clorhidrato de dibenzoato de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)-ciclopentan-1,2-diilo

[0226] Se trató dibenzoato de (1R,2S,3R,5R)-3-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentan-1,2-diilo (1,42 g, 3,11 mmolar) con una solución 4,00 M de HCl en 1,4-dioxano (17,0 mL, 69,3 mmolar) y la reacción se agitó durante 35 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se agregó Et₂O para precipitar el producto, que se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,05 g, 90%). LC/MS: R_t = 1,06 min, ES⁺ 356 (FA estándar).

Etapa e: dibenzoato de (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-(isonicotinoilamino)ciclopentan-1,2-diilo

[0227] Una solución de clorhidrato de dibenzoato de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentan-1,2-diilo (150 mg, 0,380 mmolar) en DCM (10,0 mL) a 0 °C se trató con Et₃N (0,170 mL, 1,22 mmolar) y se agitó durante 20 min. Luego se añadió cloruro de isonicotinoilo (88,0 mg, 0,490 mmolar) y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se trató con saturada acuosa de solución de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (100 mg, 60%). LC/MS: R_t = 1,49 min, ES⁺ 461 (FA estándar).

Etapa f: dibenzoato de (1S,2R,3R,5R)-3-[(Aminosulfonil)oxi]metil]-5-(isonicotinoilamino)ciclopentan-1,2-diilo

[0228] A una solución de dibenzoato de (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-(isonicotinoilamino)ciclopentan-1,2-diilo (160. mg, 0,350 mmolar) en ACN (10,0 mL) a 0 °C se añadió DBU (0,0600 mL, 0,401 mmolar) y la mezcla se agitó durante 15 min. Una solución recién preparada 1,40 M de clorosulfonamida (0,500 mL, 0,700 mmolar, tal como se preparó en el Ejemplo 1d) se añadió luego gota a gota por medio de una jeringa y la mezcla se agitó durante 2,5 h a 0 °C antes de dejar calentar hasta ta. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice al eluir con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (50,0 mg, 27%). LC/MS: R_t = 1,57 min, ES⁺ 540. (FA estándar).

Etapa g: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(isonicotinoilamino)ciclopentil]metilo (compuesto I-28)

[0229] Una solución de dibenzoato de (1S,2R,3R,5R)-3-[(aminosulfonil)oxi]metil]-5-

(isonicotinoilamino)ciclopentan-1,2-dilo (61,1 mg, 0,113 mmolar) en una solución 7,00 M de amoníaco en MeOH (1,50 mL, 10,5 mmolar) se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa C18 al eluir con un gradiente de 5 a 70% de 0,1% de FA/99% de ACN/5% de H₂O en 0,1% de FA/99% de H₂O/1% de ACN durante 16 min para obtener el compuesto del título (15,0 mg, 40%). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,67 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 4,34–4,32 (m, 1H), 4,19–4,17 (m, 2H), 3,93–3,92 (m, 2H), 2,38–2,31 (m, 1H), 1,76–1,72 (m, 1H), 1,43–1,38 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,76 min, ES⁺ 332 (FA estándar).

Ejemplo 28: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-2-ilcarbonil)-amino]ciclopentil}metilo (compuesto I-23)

[0230] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27a-e usando cloruro de piridin-2-carbonilo en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,62 (s, 1H), 8,09–8,06 (m, 1H), 7,97–7,94 (m, 1H), 7,55–7,51 (m, 1H), 4,34–4,32 (m, 1H), 4,19–4,18 (m, 2H), 3,95–3,93 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,38–2,35 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,23 min, ES⁺ 332 (FA estándar).

Ejemplo 29: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-3-ilcarbonil)-amino]ciclopentil}metilo (compuesto I-16)

[0231] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27a-e usando cloruro de nicotinoílo en la etapa c. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,97 (s, 1H), 8,67–8,66 (m, 1H), 8,26–8,23 (m, 1H), 7,55–7,50 (m, 1H), 4,35–4,11 (m, 3H), 3,95–3,92 (m, 2H), 2,36–2,34 (m, 2H), 1,43–1,38 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,83 min, ES⁺ 332 (FA estándar).

[0232] Los siguientes compuestos adicionales también se prepararon.

Ejemplo 30: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-31)

[0233] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 34 usando (S)-2-aminoindano. El compuesto del título se preparó como una mezcla 4:1 del compuesto deseado y sulfato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)-2-(hidroximetil)ciclopentilo. Datos analíticos para sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,13 (s, 1H), 7,28–7,12 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 5,33–5,31 (m, 1H), 4,42–4,36 (m, 1H), 4,32 (dd, *J* = 7,5, 9,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,06–2,97 (m, 1H), 2,93–2,82 (m, 1H), 2,62–2,47 (m, 2H), 2,32–2,24 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,13–1,79 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min,

450
450

ES⁺ 422 (FA estándar). Datos analíticos para sulfamato de (1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}oxi)-2-(hidroximetil)ciclopentio: ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,13 (s, 1H), 7,28-7,12 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 5,33-5,31 (m, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,78 (dd, J = 7,1, 11,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 7,0, 11,1 Hz, 1H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,13-1,80 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES⁺ 422 (FA estándar).

Ejemplo 31: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-metilpirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-32)

[0234] El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 34 usando (S)-2-aminoindano y 4,6-dicloro-5-metilpirimidina. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ: 8,10 (s, 1H), 7,26-7,07 (m, 4H), 5,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,59-5,49 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,08-2,94 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,65-2,46 (m, 2H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 3H), 2,13-1,90 (m, 2H), 1,89 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,55 min, ES⁺ 435 (FA estándar).

Ejemplo 32: sulfamato de [(1S,2S,4S)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-33)

[0235] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 85. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,34 (s, 1H), 7,27-7,15 (m, 4H), 6,41 (bs, 1H), 5,65-5,48 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES⁺ 419 (AA estándar).

Ejemplo 33: sulfamato de ((1S,3S)-3-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)-metilo (compuesto I-152)

Etapas a: 6-cloro-8-(1-naftil)-9H-purina

[0236] Una mezcla de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (519 mg, 0,00359 molar) y ácido 1-naftalencarboxílico (618 mg, 0,00359 molar) en cloruro de fosforilo (2,0 mL, 0,021 molar) se calentó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5,5 horas. La reacción se enfrió y el residuo se lavó varias veces con éter. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y CH₂Cl₂ (1x). Las sustancias orgánicas combinadas se lavaron con saturada acuosa de NaHCO₃, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se recogieron al vacío para obtener 810 mg (80%) de un sólido anaranjado. LC/MS: R_t = 1,68 min, ES⁺ 261 (FA estándar).

Etapas b: 6-cloro-8-(1-naftil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina

[0237] A una solución de 6-cloro-8-(1-naftil)-9H-purina (810 mg, 0,0029 molar) en THF (32,4 mL, 0,399 molar) se añadió p-toluensulfonato de piridinio (70 mg, 0,0003 molar) y dihidropirano (11,0 mL, 0,121 molar) y la mezcla se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se neutralizó por adición de NaHCO₃ saturado acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo oscuro se purificó por cromatografía instantánea (10 a 40% de EtOAc/hexanos) para obtener 534,5 (51%) mg de un sólido amarillo pálido. LC/MS: R_t = 2,03 min, ES⁺ 365 (FA estándar).

Etapas c: (1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentanol

[0238] A una solución de (1S,3S)-3-hidroxiciclopentancarboxilato de metilo (472,3 mg, 0,003276 molar) en THF (13,2 mL) a 0 °C se añadió LiAlH₄ (145 mg, 0,00382 molar) (ATENCIÓN: SIGNIFICATIVA PRODUCCIÓN DE GAS). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se neutralizó a 0 °C con la adición gota a gota de agua (145 µL, 0,00805 molar), 15% de NaOH acuoso (145 µL) y agua (435 µL). La suspensión gris resultante se agitó vigorosamente durante la noche. La suspensión blanquecina resultante se filtró a través de celite y se enjuagó con THF y MeOH. Las sustancias orgánicas combinadas se concentraron para obtener 454,3 mg (>99%) de un sólido amarillento. El material se utilizó sin ulterior purificación.

Etapas d: (1S,3S)-3-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentanol

[0239] A una solución de (1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentanol (453,0 mg, 0,003276 molar) y 1H-imidazol (669 mg, 0,00983 molar) en DMF (35,8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (494 mg, 0,00328 molar). La mezcla se agitó durante 1,25 horas, luego se añadió cloruro de ter-butildimetilsililo (49 mg, 0,00033 molar). Después de una hora adicional de agitación, la reacción se neutralizó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de sílice con 30% de EtOAc/hexanos para obtener 234,1 mg (31%) del compuesto del título.

Etapas e: 6-[(1S,3S)-3-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi-8-(1-naftil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina

[0240] A una solución de (1S,3S)-3-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentanol (111,0 mg, 0,0004817 molar) (destilada azeotrópicamente con tolueno) en DMF (3,6 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro de sodio (24,1 mg, 0,000602 molar). La mezcla se agitó durante 15 min. A esta solución fría se añadió una solución de 6-cloro-8-(1-naftil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (163

mg, 0,000401 molar) en DMF (1,8 mL). El recipiente se enjuagó con DMF (1,0 mL)) y se agregó a la reacción. La mezcla resultante se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se recogieron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (10 a 40% de EtOAc/hexanos) para obtener 156,9 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapas f: ((1S,3S)-3-([8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi)ciclopentil)metanol

[0241] A una solución agitada de 6-[[[(1S,3S)-3-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-ciclopentil]oxi]-8-(1-naftil)-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (156,9 mg, 0,0002808 molar) en THF (3,8 mL) se añadió agua (3,8 mL) y AcOH (7,6 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición lenta de NaHCO₃ saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 5% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener 85,7 mg (85%) de el compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 361 (FA estándar).

Etapas g: sulfamato de ((1S,3S)-3-([8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi)ciclopentil)-metilo (compuesto I-152)

[0242] A una solución de ((1S,3S)-3-([8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi)ciclopentil)-metanol (66,1 mg, 0,000183 molar) en DMA (8,12 mL) a 0 °C se añadió clorosulfonamida (106 mg, 0,000917 molar) en CH₃CN (2,0 mL). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, luego a 23 °C durante 3 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las sustancias orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 6% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener 56,3 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,52-8,48 (m, 2H), 8,10-8,07 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 5,89-5,85 (m, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES⁺ 442 (FA estándar).

Ejemplo 34: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il]oxi]ciclopentil}metilo (compuesto I-115)

Etapas h: 4-[[[(1R,3S,4S)-3-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)-4-([ter-butil(dimetil)silil]-oxi)metil]ciclopentil]oxi]-6-cloropirimidina

455
453

[0243] A una suspensión de hidruro de sodio (75,6 mg, 0,00189 molar) en THF (2 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([(*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentanol (0,60 g, 0,0017 molar) en 1,5 mL THF gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. A ello se añadió luego 4,6-dicloro-pirimidina (0,225 g, 0,00151 molar) en 2 mL THF a 0 °C. La suspensión se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó con 9 mL de NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con *t*-BuOMe (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y luego se concentraron para dar 0,804 g de un aceite. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 10% EtOAc/hexanos) para dar 0,63 g (80%) de el compuesto del título.

Etapa b: 6-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([(*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi]-N-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina

[0244] Una mezcla de 4-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([(*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi]-6-cloropirimidina (260,0 mg, 0,0005494 molar), (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina (0,359 g, 0,00220 molar) y trietilamina (115 μ L, 0,000824 molar) en 1-butanol (0,97 mL, 0,011 molar) se sometió a irradiación de microondas (300 watts, 200 °C) durante 30 minutos. La mezcla resultante de color marrón oscuro se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para dar 0,26 g (79%) del compuesto del título. LC/MS: *R*_t = 3,42 min, ES⁺ 600 (AA estándar).

Etapa c: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il]oxi}ciclopentil}metanol

[0245] Una solución de 6-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([(*ter*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi]-N-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina (0,32 g, 0,00053 molar) en THF (2,88 mL), agua (2,88 mL) y ácido acético (8,64 mL) se agitó durante 3 días. La reacción se concentró y se destiló azeotrópicamente 2x con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (30 a 80% de EtOAc/hexanos) dando 0,20 g (77%) del compuesto del título. LC/MS: *R*_t = 1,59 min, ES⁺ 486 (FA estándar).

Etapa d: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il]-oxi}ciclopentil}metilo

[0246] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa d. LC/MS: *R*_t = 2,16 min, ES⁺ 565 (FA estándar).

120

Etapa e: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-115)

[0247] A una solución de sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}-metilo (0,239 g, 0,000423 molar) en piridina (3,44 mL) y THF (3,44 mL) se agregó hidrófluoruro de piridina (0,953 mL, 0,0106 molar) en gotas. Después de agitar la reacción durante 2 horas, se agregó una cantidad adicional de hidrófluoruro de piridina (0,50 mL, 0,0055 molar). Después de 2,75 horas, la reacción fue inactivada mediante la adición lenta en forma de gotas de NaHCO₃ acuoso y saturado y extraída con EtOAc (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/CH₂Cl₂) y luego mediante cromatografía de placa preparativa (EtOAc) para obtener 100 mg (52%) del compuesto del título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,15 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,34 (bs, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 7,5, 9,7 Hz), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, J = 7,3, 9,8 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,33 min, ES⁺ 451 (FA estándar).

Ejemplo 35: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-125)

Etapa a: (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentanol

[0248] Se agitó una suspensión de (1R,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopent-2-en-1-ol (7,54 g, 0,0225 molar) (Ruediger, E; Martel, A; Meanwell, N; Solomon, C; Turmel, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 739-742), carbonato de sodio (5,7 g, 0,054 molar) y 10% Pd/C (2 g, 0,002 molar) en EtOAc (90 mL) en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. El recipiente de la reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de celite con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener 7,16 g (76%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros de 4:1 (deseado:no deseado).

Etapa b: metanosulfonato de (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentilo

[0249] A una solución agitada de (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentanol (2,04 g, 0,00606 molar) en CH₂Cl₂ (96 mL) se agregó piridina (2,4 mL, 0,030 molar), DMAP (100 mg, 0,001 molar), y cloruro de metanosulfonilo (700 µL,

457
458

0,0091 molar) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 23 °C durante 45 minutos, luego se calentó a 40 °C durante 3 horas. Se agregó a la reacción DMAP (100 mg, 0,001 molar) y cloruro de metanosulfonilo (700 µL, 0,0091 molar). Después de agitar durante 40 min, la reacción se enfrió y luego se concentró en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 15% EtOAc/hexanos) para obtener 1,39 g (55%) del compuesto del título como un diastereómero (diastereómero no deseado separado de la etapa a).

Etapas c: ((1S,2S,4R)-4-azido-2-[(benziloxi)metil]ciclopentil]oxi)(tert-butil)-
dimetilsilano

[0250] A una solución de (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-ciclopentanol (138,9 mg, 0,0004127 molar) y PPh₃ (118 mg, 0,000451 molar) en THF (2,7 mL) a 0 °C se agregó lentamente DEAD (71,1 µL, 0,000451 molar). La reacción se agitó durante 5 minutos, luego se agregó azida difenilfosfónica (97,4 µL, 0,000452 molar) en forma de gotas. La mezcla se agitó durante una hora. La reacción se separó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (1x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se recopilaron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% EtOAc/hexanos) para obtener 93,5 mg (63%) del compuesto del título.

Etapas d: (1R,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-
ciclopentanamina

[0251] Se agitó una suspensión de ((1S,2S,4R)-4-azido-2-[(benziloxi)metil]ciclopentil]-oxi)(tert-butil)dimetilsilano (2,20 g, 0,00608 molar) y 10% Pd/C (0,16 g, 0,00015 molar) en EtOAc (23,9 mL) en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de celite con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener 2,01 g (98%) del compuesto del título.

Etapas e: 4,6-dicloro-N-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3,5-triazin-
2-amina

[0252] A una solución de (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina (242,8 mg, 0,001488 molar) en THF (1 mL) se agregó cloruro cianúrico (313 mg, 0,00170 molar) a 0 °C, seguido de DIPEA (300 µL, 0,002 molar) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 15% EtOAc/hexanos) para obtener 229,1 mg (49%) del compuesto del título. LC/MS: R_t = 2,03 min, ES⁺ 311 (FA estándar).

Etapa f: *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-ciclopentil)-6-cloro-*N*'-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

[0253] A una solución de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-ciclopentanamina (486,5 mg, 0,001450 molar) y trietilamina (0,55 mL, 0,0040 molar) en THF (2,1 mL) se agregó 4,6-dicloro-*N*'-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina (410 mg, 0,0013 molar) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 25% EtOAc/hexanos) para obtener 250 mg (31%) del compuesto del título. LC/MS: R_t = 2,96 min, ES^+ 610 (FA estándar).

Etapa g: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(4-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metanol

[0254] Se agitó una suspensión de *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentil)-6-cloro-*N*'-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina (250 mg, 0,00041 molar) y 10% Pd/C (44 mg, 0,000041 molar) en metanol (1,61 mL) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. El aceite se absorbió en CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/ CH_2Cl_2) para obtener 114 mg (57%) del compuesto del título. LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 486 (FA estándar).

Etapa h: 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)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metilo

[0255] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, etapas d-e. ^1H NMR (el compuesto existe como una mezcla de rotámeros de ~1:1 mediante ^1H NMR) (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,03 y 7,92 [(d, J = 4,6 Hz y s), 1H], 7,25-7,15 (m, 4H), 5,69 y 5,57 [(d, J = 5,1 Hz y m), 1H], 4,67-4,54 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 3H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,13-2,98 (m, 2H), 2,53-2,43 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 451 (FA estándar).

Ejemplo 36: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il amino]-1,3,5-triazin-2-il]amino)-2-hidroxyciclopentil]metilo (Compuesto I-153)

[0256] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 35. ^1H NMR

(el compuesto existe como una mezcla de rotámeros de ~1:1 mediante ^1H NMR) (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,03-8,00 y 7,91 [(m y s), 1H], 7,26-7,14 (m, 4H), 5,66-5,50 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 2H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,61-2,44 (m, 2H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,04-1,71 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 421 (FA estándar).

Ejemplo 37: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-((6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il)oxi)ciclopentil]metilo
(Compuesto I-40)

[0257] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapas a-c (usando (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en la etapa b) y Ejemplo 65, etapa d para obtener el compuesto del título. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,12 (s, 1H), 7,22-7,08 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,10-1,79 (m, 8H) ppm. LC/MS: R_t = 6,66 min, ES^+ 435 (FA largo).

Ejemplo 38: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-120)

[0258] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapas a-c (usando isoindolina en la etapa b) y Ejemplo 65, etapa d para obtener el compuesto del título. ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz) δ : 8,27 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 5,47 (bs, 1H), 4,81 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,74 (bs, 4H), 4,24-4,18 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,38 (bs, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,01-1,77 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 6,40 min, ES^+ 407 (FA largo).

Ejemplo 39: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-61)

[0259] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapas a-c (usando tetrahidroisoquinolina en la etapa b) y Ejemplo 65, etapa d para obtener el compuesto del título. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,17 (s, 1H), 7,17-7,14 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39-4,30 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,09-1,91 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7,05 min, ES^+ 421 (FA largo).

Ejemplo 40: sulfamato de[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclopentil]metilo
(Compuesto I-97)

Etapas a: 4-[[[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-metil]ciclopentil]oxi]pirimidina

[0260] Se agitó una suspensión de 4-[[[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*tert*-

460
498

butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentil]oxi}-6-cloropirimidina (115,5 mg, 0,0002441 molar), carbonato de sodio (62 mg, 0,00058 molar) y 10% Pd/C (26 mg, 0,000024 molar) en metanol (1,1 mL) en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de celite con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 15% EtOAc/hexanos) para obtener 80 mg (70%) del compuesto del título.

Etapla b: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclopentil]metilo

[0261] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapa b y Ejemplo 65, etapa d para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1, 6,1 Hz, 1H), 5,66-5,61 (m, 1H), 4,41-4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz), 4,16 (dd, J = 7,2, 9,7 Hz), 2,58-2,48 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H), 2,00-1,94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 4,08 min, ES+ 290 (FA largo).

Ejemplo 41: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-89)

Etapla a: 4-[[[(1R,3S,4S)-3-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-(1,1,2,2-tetrametilpropoxi)ciclopentil]oxi]-6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidina

[0262] A una solución de 4-[[[(1R,3S,4S)-3-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentil]oxi]-6-cloropirimidina (0,205 g, 0,000433 molar) y alcohol 4-clorobencilo (0,130 g, 0,000910 molar) en DMF (1 mL) en una atmósfera de nitrógeno se agregó hidruro de sodio (36,4 mg, 0,000910 molar) (60% en aceite). La reacción se agitó durante 3,5 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 7% EtOAc/hexanos) para obtener 98 mg (40%) del compuesto del título.

Etapla b: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidrox ciclopentil]metilo

[0263] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapa b y Ejemplo 65, etapa d (seguido por la remoción TBAF del grupo silil secundario) para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 6,82 (s, 1H), 5,88-5,79 (m, 4H), 4,62 (s, 1H), 3,98-3,95 (bs, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 1,04-0,91 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,63-0,37 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 8,62 min, ES+ 430 (FA largo).

Ejemplo 42: N-({[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]metil)sulfamida (Compuesto I-82)

Etapa a: *tert*-butil (aminosulfonil)((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[[1*R*,2*S*]-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)-oxilciclopentil}metil)carbamato

[0264] A una solución de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[[1*R*,2*S*]-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxilciclopentil}metanol (105,3 mg, 0,0002168 molar), *N*-Boc-sulfonamida (58,9 mg, 0,000300 molar) y trifenilfosfina (85,3 mg, 0,000325 molar) en EtOAc (4,15 mL) en una atmósfera de nitrógeno se agregó azodicarboxilato de dietilo (51,9 µL, 0,000330 molar). La mezcla se agitó durante cuatro horas. El solvente se removió y el residuo naranja se purificó mediante cromatografía instantánea (10 a 50% EtOAc/hexanos) para obtener 135,2 mg (94%) del compuesto del título.

Etapa b: *tert*-butil (aminosulfonil)((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[[1*R*,2*S*]-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxilciclopentil}metil)carbamato

[0265] A una solución de *tert*-butil (aminosulfonil)((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[[1*R*,2*S*]-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxilciclopentil}metil)carbamato (331,5 mg, 0,0004094 molar) en THF (1,84 mL, 0,0228 molar) y piridina (1,84 mL) a 0 °C se agregó hidrófluoruro de piridina (0,25 mL, 0,0028 molar) en forma de gotas. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a 23 °C y se la agitó durante 19 horas. Se agregó a la reacción hidrófluoruro de piridina (0,25 mL, 0,0028 molar) y la mezcla se agitó 6 horas adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición en gotas de NaHCO₃ acuoso y saturado. La mezcla se dividió con NaHCO₃ y EtOAc adicional, acuoso y saturado, se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y CH₂Cl₂ (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (30 a 70% EtOAc/hexanos) para recopilar 34,5 mg (15%) del compuesto del título. LC/MS: R_t = 1,64 min, ES+ 550 (FA estándar).

Etapa c: *N*-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[[1*R*,2*S*]-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxilciclopentil}metil)sulfamida

[0266] A una solución de *tert*-butil (aminosulfonil)((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[[1*R*,2*S*]-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxilciclopentil}metil)carbamato (34,5 mg, 0,0000628 molar) en CH₂Cl₂ (1,4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,70 mL, 0,0091 molar) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con tolueno y se evaporó hasta secarla. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener 23,8 mg

460
462
460

(84%) del compuesto del título como un residuo blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,15 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,57 (bs, 1H), 5,29 (bs, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES+ 450 (FA estándar).

Ejemplo 43: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-45)

Etapas a: 4-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina

[0267] A una solución de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (0,90 g, 0,0055 molar) en DMF (3,50 mL) y tolueno (1,5 mL) a 0 °C se agregó (*S*)-(+)-1-aminoindan (0,64 mL, 0,0050 molar) seguido de DIPEA (0,991 mL, 0,00569 molar). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 15 % EtOAc/hexanos) para lograr 0,69 g (53) del compuesto del título.

Etapas b: *N*-[(3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-*N'*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2,4-diamina

[0268] Se sometió una mezcla de (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-amina (141,8 mg, 0,0004703 molar), 4-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (127,1 mg, 0,0004876 molar) y carbonato de potasio (0,130 g, 0,000940 molar) en 1,4-dioxano (0,77 mL) a irradiación de microondas (300 watts, 160 °C) durante 30 minutos. La mezcla se filtró con CH_2Cl_2 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (10 a 100% EtOAc/hexanos) para obtener 60 mg (24%) del compuesto del título. LC/MS: R_t = 2,03 min, ES+ 279 (FA estándar).

Etapas c: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

[0269] A una solución de *N*-[(3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-*N'*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3, 5-triazin-2,4-diamina (0,23 g, 0,00044 molar) en THF (1 mL) se agregó 1,00 M de TBAF en THF (1,31 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 4%

MeOH/EtOAc) para lograr 210 mg (>99%) del compuesto del título. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES+ 412 (FA estándar).

Etapas d: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-((4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo

[0270] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 65, etapa d. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,29-7,16 (m, 4H), 5,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,7, 14,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,35-2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,08-1,90 (m, 1H), 1,39-1,28 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,13 min, ES+ 451 (FA estándar).

Ejemplo 44: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metilo (Compuesto I-47)

Etapas d: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(([[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-metil)ciclopentil]-6-cloropirimidin-4-amina

[0271] A una solución de (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(([[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentanamina (0,400 g, 1,11 mmolar) en EtOH (3,0 mL) se agregó 4,6-dicloro-pirimidina (0,199 g, 1,33 mmolar) y Et_3N (0,310 mL, 2,22 mmolar). La reacción se calentó a 140 °C durante 1 h en un tubo sellado usando irradiación de microondas, luego se la concentró en condiciones de vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía instantánea (CH_2Cl_2) para lograr el compuesto del título (0,300 g, 57%).

Etapas b: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(([[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-metil)ciclopentil]-N-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]pirimidin-4,6-diamina

[0272] Se calentó una mezcla de N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(([[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentil]-6-cloropirimidin-4-amina (0,114 g, 2,42 mmolar), (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina (0,170 g, 1,04 mmolar) y Na_2CO_3 (0,10 g, 0,97 mmolar) a 180 °C durante 2 h en un tubo sellado usando un baño de aceite. La reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se concentró en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (50 a 60 % EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título como una espuma beige (0,066 g, 46%). LC/MS: R_t = 2,20 min, ES+ 599 (Ácido fórmico).

Etapas c: [(1R,2R,4S)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-[(1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metanol

[0273] A una solución de N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(([[tert-

butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]-N'-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-pirimidin-4,6-diamina (0,188 g, 0,314 mmolar) en THF (1,70 mL) y H₂O (1,70 mL) se agregó AcOH (5,08 mL). La solución se agitó durante la noche, luego se concentró en condiciones de vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 5 % MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,112 g, 74%). LC/MS: R_t = 1,46 min, ES⁺ 485 (Ácido fórmico).

Etapas d: sulfamato de {(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-47)

[0274] Se enfrió una solución de {(1R,2R,4S)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-[(6-[(1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}-metanol (0,112 g, 0,231 mmolar) (azeotropado con tolueno) y piridina (0,0374 mL, 0,462 mmolar) en acetonitrilo anhidro (2,3 mL) a 0 °C. Se agregó una solución 2 N de clorosulfonamida en acetonitrilo (0,116 mL) en forma de gotas y la reacción se agitó durante 3 h. Se agregó una solución 2 N adicional de clorosulfonamida en acetonitrilo (0,026 mL) y piridina (0,0041 g, 0,052 molar) y la reacción se agitó durante 1 h, luego fue inactivada con metanol. La solución se concentró en condiciones de vacío y se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/DCM) para lograr el compuesto del título como un sólido blanco (0,059 g, 57%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,26 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,26-7,16 (m, 3H); 5,70 (s, 1H); 5,47-5,33 (bs, 1H); 4,35 (t, J= 4,5 Hz, 1H); 4,31 (d, J= 7,5 Hz, 1H); 4,28 (d, J= 7,5 Hz, 1H); 4,25-4,21 (m, 1H); 4,15-4,11 (dd, J= 7,3 Hz; J= 2,5 Hz, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,16-3,00 (m, 2H); 2,54-2,45 (m, 1H); 2,26-2,19 (m, 1H); 2,10-1,98 (m, 1H); 1,87-1,78 (m, 1H); 1,77-1,69 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,11 min, ES⁺ 450 (FA estándar).

Ejemplo 45: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxyciclopentil}metilo (Compuesto I-124)

[0275] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapas a-e usando (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina en la etapa b para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,14 (s, 1H); 7,28-7,15 (m, 4H); 5,83 (s, 1H); 5,59 (bs, 1H); 5,31 (bs, 1H); 4,39 (dt, J= 5,0 Hz; J= 2,0 Hz, 1H); 4,32 (dd, J= 7,3 Hz; J= 2,5 Hz, 1H); 4,16 (dd, J= 7,3 Hz; J= 2,5 Hz, 1H); 2,57-2,47 (m, 1H); 2,46-2,39 (m, 1H); 2,31-2,24 (m, 1H); 2,12-1,90 (m, 3H); 1,82-1,75 (m, 1H); 1,39 (s, 3H); 1,25 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 449 (FA estándar).

Ejemplo 46: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-

1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
(Compuesto I-134)

Etap a: 4,6-dicloro-N-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-
amina

[0276] A una solución de (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina (0,67 g, 4,2 mmolar) en THF (3 mL) enfriada a 0 °C se agregó cloruro cianúrico (0,874 g, 4,74 mmolar) que dio como resultado un sólido blanco. Se agregó DIPEA (0,724 mL, 4,16 mmolar) y la mezcla amarilla se agitó durante 1,5 horas. La reacción fue inactivada con H₂O y extraída con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se recopilaron en condiciones de vacío para obtener un aceite amarillo pálido. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 25% EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título (0,771 g, 60%) como un sólido blanco. LC/MS: R_t = 2,20 min, ES⁺ 310 (FA estándar).

Etap a b: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-N'-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina

[0277] A una solución de (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentanamina (0,200 g, 0,556 mmolar), TEA (0,21 mL, 1,50 mmolar) en THF (0,80 mL) se agregó 4,6-dicloro-N-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina (0,160 g, 0,500 molar). La reacción se agitó durante 3,5 h, luego se concentró en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativo (10% EtOAc/hexanos) seguido de DCM. La banda pertinente se cortó y se lavó usando acetona, se filtró y se concentró en condiciones de vacío para lograr el compuesto del título (0,228 g, 71%). LC/MS: R_t = 2,77 min, ES⁺ 633 (FA estándar).

Etap a c: {(1R,2R,4S)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(4-cloro-6-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}
metanol

[0278] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44, etapa c usando N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-N'-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina. LC/MS: R_t = 2,20 min, ES⁺ 518, 520 (FA estándar).

Etap a d: {(1S,2S,4R)-2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metanol

[0279] A una solución de {(1R,2R,4S)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(4-cloro-6-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino] ciclopentil}metanol

(0,083 g, 0,16 mmolar) en EtOH (1,11 mL) se agregó Pd (10% en carbono) (0,0170 g, 0,0160 mmolar) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 4 d. La reacción se purgó con nitrógeno durante 30 minutos, luego se agregó Pd(OH)₂ (20% en peso seco de carbono) (0,022 g, 0,016 mmolar) y la mezcla se agitó durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno. Mediante la filtración de la mezcla a través de una almohadilla de celite, seguida por cromatografía instantánea (50-100 % EtOAc/hexanos) se logró el compuesto del título (0,027 g, 35%). LC/MS: R_t = 1,81 min, ES⁺ 484 (FA estándar).

Etapa e: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo
(Compuesto I-134)

[0280] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44, etapa d usando {(1S,2S,4R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-4-[(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil} metanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17-7,81 (m, 1H); 7,27-7,15 (m, 4H); 5,71-5,57 (m, 1H); 4,65-4,49 (m, 1H); 4,36-4,23 (m, 2H); 4,20-4,00 (m, 1H); 2,53-2,33 (m, 2H); 2,25-2,10 (m, 1H); 2,06-1,68 (m, 4H); 1,39 (s, 3H); 1,24 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,90 min ES⁺ 449 (FA estándar).

Ejemplo 47: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metilo
(Compuesto I-55)

[0281] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 (etapa e) usando {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (preparado como en el Ejemplo 26). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,10-7,95 (m, 1H); 7,30-7,14 (m, 4H); 5,72-5,56 (m, 1H); 4,36-4,08 (m, 4H); 3,95-3,78 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,15-2,93 (m, 2H); 2,42-2,17 (m, 2H); 1,37-1,78 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,07 min ES⁺ 467 (FA estándar).

Ejemplo 48: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]-amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-108)

Etapa a: (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

[0282] A una solución de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol·HCl (1,00 g, 5,44 mmolar) y 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,982 g, 5,99 mmolar) en alcohol de isopropil (8 mL) se agregó Et₃N (1,90 mL, 13,6 mmolar). La reacción se

calentó a 90 °C durante 1 h en un baño de aceite, luego se enfrió, se filtró y se concentró en condiciones de vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía instantánea (20 a 50% MeOH/ CH₂Cl₂) para lograr el compuesto del título como un sólido blancuzco (2,025 g, >99%). LC/MS: R_t = 0,81 min ES⁺ 260 (FA estándar).

Etapa b: (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[(6-iodopirimidin-4-il)-amino]ciclopentano-1,2-diol

[0283] A una solución de (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (1,880 g, 7,239 mmolar) en ácido yodhídrico (23,9 mL) se agregó yoduro de sodio (5,42 g, 36,2 mmolar). La mezcla se calentó a 70 °C durante 10 min, luego se concentró y fue azeotropada usando tolueno (3x). El residuo se disolvió en acetona y se agregó NaHCO₃. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró en condiciones de vacío para obtener el compuesto del título (24 g, >99%). LC/MS: R_t = 0,76 min ES⁺ 352 (FA estándar).

Etapa c: {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol

[0284] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa b usando (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[(6-iodopirimidin-4-il)-amino]ciclopentano-1,2-diol. LC/MS: R_t 1,24 min ES⁺ 392 (FA estándar).

Etapa d: N-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-iodopirimidin-4-amina

[0285] A una solución de {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (1,321 g, 3,38 mmolar) y 1H-imidazol (0,552 g, 8,10 mmolar) en DMF (16,9 mL) se agregó cloruro de tert-butildimetilsilil (0,534 g, 3,54 mmolar) y la reacción se agitó durante la noche. La solución se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en condiciones de vacío. Se purificó la mezcla en crudo mediante cromatografía instantánea (10 a 40% EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título (1,465 g, 86%). LC/MS: R_t = 2,47 min ES⁺ 506 (FA estándar).

Etapa e: N-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina

[0286] A una solución de N-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-

dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-iodopirimidin-4-amina (0,300 g, 0,594 mmolar) en DMF (2,46 mL) se agregó CuI (0,0113 g, 0,0594 mmolar) y cloruro de bis(trifenilfosfina)palladio(II) (0,0292 g, 0,0415 mmolar). El tubo se selló y se lavó con argón. Se agregó Et₃N (0,165 mL, 1,19 molar) y la reacción se agitó durante 1 h. Se agregó fenilacetileno (0,216 mL, 1,96 mmolar) y la reacción se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró en condiciones de vacío. La mezcla en crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (10 a 40% EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título como un aceite amarillo (0,238 g, 84%). LC/MS: R_t = 2,47 min, ES⁺ 480 (FA estándar).

Etapas f: ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-([6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

[0287] A una solución de N-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-([6-(tert-butil(dimetil)silil)oxi]metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina (0,275 g, 0,573 mmolar) en THF (2 mL) y piridina (2 mL) en un frasco de teflón se agregó hidruro de piridina (1,3 mL, 0,014 molar) en forma de gotas. La reacción se agitó durante 1,5 h, luego se inactivó usando una solución de Na₂CO₃ acuosa y saturada (15 mL) y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 5 % MeOH/EtOAc) para lograr el compuesto del título como un sólido amarillo (0,172 g, 82%). LC/MS: R_t = 1,29 min, ES⁺ 366 (FA estándar).

Etapas g: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-([6-(feniletinil)pirimidin-4-il]-amino)ciclopentil)metilo (Compuesto I-108)

[0288] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapas d-e usando ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-([6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino)tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,36 (s, 1H); 7,80-7,54 (m, 2H); 7,45-7,38 (m, 3H); 6,69 (bs, 1H); 4,33 (bs, 1H); 4,23-4,14 (m, 2H); 3,92-3,88 (m, 1H); 3,86-3,81 (m, 1H); 3,32-3,28 (m, 2H); 2,46-2,30 (m, 2H); 1,39-1,27 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,09 min, ES⁺ 405 (FA estándar).

Ejemplo 49: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-42)

[0289] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapas a-e usando 1-naftalenemetilamina en la etapa b para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,13 (s, 1H); 8,04 (d, J= 9,0 Hz, 1H); 7,87 (d, J= 7,5 Hz,

1H); 7,79 (d, J= 8,0 Hz, 1H); 7,54-7,39 (m, 5H); 5,75 (s, 1H); 5,31-5,26 (m, 1H); 4,94 (s, 2H); 4,39-4,25 (m, 2H); 4,17-4,06 (m, 1H); 2,52-2,42 (m, 1H); 2,26-2,19 (m, 1H); 2,05-1,84 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,59 min, ES^+ 445 (FA estándar).

Ejemplo 50: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-119)

Etapas a: 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]oxi]-6-(1-naftilmetoxi)pirimidina

[0290] A una solución de 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]oxi]-6-cloropirimidina (0,200 g, 0,423 mmolar) y 1-naftalenometanol (0,140 g, 0,888 mmolar) en DMF (1 mL) se agregó hidruro de sodio (0,0355 g, 0,888 mmolar) y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 20% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0,139 g, 55%).

Etapas b: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}oxi)ciclopentil]metilo

[0291] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 (etapas c-d) y Ejemplo 48 (etapa f) usando 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]oxi]-6-(1-naftilmetoxi)pirimidina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,39 (s, 1H); 8,01 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 7,88-7,81 (m, 2H); 7,57 (d, J= 7,0 Hz, 1H); 7,53-7,40 (m, 3H); 6,14 (s, 1H); 5,79 (s, 2H); 5,50-5,42 (m, 1H); 4,35-4,31 (m, 1H); 4,30-4,25 (m, 1H); 4,15-4,03 (m, 1H); 2,53-2,42 (m, 1H); 2,30-2,21 (m, 1H); 2,08-1,87 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,82 min, ES^+ 446 (FA estándar).

Ejemplo 51: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([6-(2-feniletíl)pirimidin-4-il]-amino)ciclopentil)metilo (Compuesto I-81)

Etapas a: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]-6-iodopirimidin-4-amina

[0292] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44, etapa a usando 4,6-diiodopirimidina y se lo calentó a 150 °C durante 300 seg.

Etapas b: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina

[0293] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en

el Ejemplo 48, etapa e. LC/MS: $R_t = 3,56$ min, $ES^+ 538$ (FA estándar).

Etapas c: $N-[(1R,3S,4S)-3-[(tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-((tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]-6-(2-feniletil)pirimidin-4-amina$

[0294] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3d, usando $N-[(1R,3S,4S)-3-[(tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-((tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina$ y $Pd(OH)_2$ en carbono (20% de peso en seco). LC/MS: $R_t = 2,30$ min, $ES^+ 542$ (FA estándar).

Etapas d: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino)-ciclopentil)metilo (Compuesto I-81)

[0295] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, etapas c y e, y Ejemplo 48, etapa f. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,30 (s, 1H); 7,26-7,20 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 3H); 6,18 (s, 1H); 4,35-4,26 (m, 2H); 4,15-4,06 (m, 1H); 2,97-2,90 (m, 2H); 2,85-2,76 (m, 2H); 2,51-2,41 (m, 1H); 2,24-2,15 (m, 1H); 1,82-1,73 (m, 1H); 1,70-1,60 (m, 1H); 0,94-0,85 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 1,38$ min, $ES^+ 393$ (FA estándar).

Ejemplo 52: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[6-(2-naftilmetoxi)pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil)metilo (Compuesto I-141)

[0296] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 50 usando 2-naftalenometanol. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,39 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,86-7,81 (m, 3H); 7,52 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,76$ Hz, 1H); 7,49-7,44 (m, 2H); 6,19 (s, 1H); 5,53-5,48 (m, 1H); 4,38-4,35 (m, 1H); 4,34-4,29 (m, 1H); 4,17-4,12 (m, 1H); 2,56-2,46 (m, 1H); 2,32-2,26 (m, 1H); 2,09-1,91 (m, 3H). LC/MS: $R_t = 1,82$ min $ES^+ 446$ (FA estándar).

Ejemplo 53: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[6-((1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil)metilo (Compuesto I-96)

Etapas a: (1R,2S)-1-[(6-cloropirimidin-4-il]oxi]indan-2-ol y (1R,2S)-2-[(6-cloropirimidin-4-il]oxi]indan-1-ol

[0297] Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, etapa a usando (1R,2S)-indano-1,2-diol (0,5 g, 3,00 mmolar) (Yanagimachi, K. S; Stafford, D; Dexter, A; Sinskey, A; Drew, S; Stephanopoulos, G. *European Journal of Biochemistry*. 2001, 268, 4950-4960) como una proporción 1,2:1 de 2-O-pirimidina a 1-O-pirimidina.

Etapas b: 4-cloro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]pirimidina y 4-cloro-6-[(1R,2S)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]pirimidina y 4-cloro-6-[(1R,2S)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi]pirimidina

[0298] A un recipiente secado con llama que contiene 4Å tamices moleculares (0,700 g) enfriado con nitrógeno y equipado con un condensador de reflujo se agregó óxido de plata(I) (3 g, 10,0 mmolar), (1*R*,2*S*)-1-[(6-cloropirimidin-4-il)oxi]indan-2-ol (0,365 g, 1,39 mmolar) y Et₂O (10 mL). Mel (3,08 mL, 49,5 mmolar) fue prepurificado a través de un tapón de aluminio y fue agregado a la mezcla. La reacción se calentó a 40 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con Et₂O, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (15 a 30% EtOAc/hexanos) para obtener los compuestos del título como una mezcla de 1:1 (0,540 g, 70%).

Etapa c: 4-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-metil)ciclopentil]oxi]-6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]oxi]-pirimidina, y *tert*-butil[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-4-(3-[(1*R*,2*S*)-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]oxi)fenoxi)ciclopentil]-metoxi}dimetilsilano, y 4-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]metil)ciclopentil]oxi]-6-[(1*S*,2*R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]oxi]pirimidina, y *tert*-butil[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-4-(3-[(1*S*,2*R*)-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]oxi)fenoxi)ciclopentil]metoxi}dimetilsilano

[0299] A una solución de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil)oxi]metil)ciclopentanol (0,334 g, 0,928 mmolar) e hidruro de sodio (0,0779 g, 1,95 mmolar) en DMF (3 mL) se agregó 4-cloro-6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]oxi]pirimidina (0,539 g, 1,95 mmolar). La mezcla se agitó durante 5 h, luego se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (MgSO₄) y se concentraron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 30 % EtOAc/hexanos) para obtener los compuestos del título (0,124 g, 22%).

Etapa d: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]metilo, y sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]metilo, y sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[(1*S*,2*R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]metilo, y sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[(1*S*,2*R*)-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]oxi]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]metilo (Compuestos I-96, I-79, I-98, I-77)

[0300] Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento

470
471
470

descrito en el Ejemplo 51, etapa d usando 4-(((1R,3S,4S)-3-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-([(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi)-6-(((1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)pirimidina, y *tert*-butil(((1S,2S,4R)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-(3-(((1R,2S)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi)fenoxi)ciclopentil]metoxi)dimetilsilano, y 4-(((1R,3S,4S)-3-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-([(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]oxi)-6-(((1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)pirimidina, y *tert*-butil(((1S,2S,4R)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-(3-(((1S,2R)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi)fenoxi)ciclopentil]metoxi)dimetilsilano.

Ejemplo 54: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-(((1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-96)

[0301] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,44 (s, 1H); 7,45 (d, J= 7,3 Hz, 1H); 7,32-7,25 (m, 2H); 7,23-7,17 (m, 1H); 6,53 (d, J= 5,0 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 5,52-5,47 (m, 1H); 4,39-4,36 (m, 1H); 4,35-4,27 (m, 2H); 4,14 (dd, J= 9,8 Hz, J= 2,5 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,20-3,06 (m, 2H); 2,56-2,47 (m, 1H); 2,34-2,25 (m, 1H); 2,11-1,89 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 452 (FA estándar).

Ejemplo 55: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-(((1R,2S)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-79)

[0302] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,40 (s, 1H); 7,40 (d, J= 7,3 Hz, 1H); 7,33-7,23 (m, 3H); 6,13 (s, 1H); 5,78 (q, J= 5,77 Hz, J= 5,52 Hz, 1H); 5,54-5,47 (m, 1H); 4,94 (d, J= 4,77 Hz, 1H); 4,41-4,36 (m, 1H); 4,35-4,29 (m, 1H); 4,18-4,12 (m, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,28-3,23 (m, 1H); 3,20-3,12 (m, 1H); 2,57-2,47 (m, 1H); 2,33-2,25 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 452 (FA estándar).

Ejemplo 56: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-(((1S,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-98)

[0303] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,44 (s, 1H); 7,45 (d, J= 7,5 Hz, 1H); 7,32-7,25 (m, 2H); 7,23-7,16 (m, 1H); 6,53 (d, J= 5,0 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 5,53-5,47 (m, 1H); 4,40-4,35 (m, 1H); 4,34-4,27 (m, 2H); 4,15 (dd, J= 7,3 Hz, J= 5,1 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,19-3,06 (m, 2H); 2,56-2,47 (m, 1H); 2,33-2,25 (m, 1H); 2,10-1,90 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,65 min, ES⁺ 452 (FA estándar).

Ejemplo 57: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-(((1S,2R)-1-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]oxi)pirimidin-4-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-77)

[0304] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,40 (s, 1H); 7,41 (d, J= 7,0 Hz, 1H); 7,33-7,23 (m, 3H); 6,13 (s, 1H); 5,81-5,76 (m, 1H); 5,55-5,48 (m, 1H); 4,94 (d, J= 5,0 Hz, 1H); 4,41-4,36 (m, 1H); 4,32 (dd, J= 9,8 Hz, J= 2,3 Hz, 1H); 4,15 (dd, J= 9,8 Hz, J= 2,5 Hz,

1H); 3,38 (s, 3H); 3,28 -3,22 (m, 1H); 3,20-3,12 (m, 1H); 2,57-2,47 (m, 1H); 2,33-2,26 (m, 1H); 2,10-1,93 (m, 3H). LC/MS: $R_t = 1,64$ min, ES^+ 452 (FA estándar).

Example 58: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2\text{-hidroxi-4-}[(6\text{-fenilpirimidin-4-il)-oxi]ciclopentil}\}$ metilo (Compuesto I-114)

Etapas a: 4- $\{[(1R,3S,4S)-3\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}-4\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}\}oxi\}$ -6-fenilpirimidina

[0305] Se purgó un recipiente que contiene 4- $\{[(1R,3S,4S)-3\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}-4\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}\}oxi\}$ -6-cloropirimidina (0,300 g, 0,634 mmolar), ácido fenilborónico (0,0696 g, 0,570 mmolar), una solución de 2,00 M de K_2CO_3 en H_2O (0,317 mL), EtOH (0,0944 mL) y tolueno (1,417 mL) con argón durante 20 minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,0264 g, 0,0229 mmolar) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y se diluyó con H_2O . La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título (0,224 g, 76%).

Etapas b: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2\text{-hidroxi-4-}[(6\text{-fenilpirimidin-4-il)-oxi]ciclopentil}\}$ metilo (Compuesto I-114)

[0306] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 46, etapas c y e, y Ejemplo 48, etapa f usando 4- $\{[(1R,3S,4S)-3\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}-4\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}\}oxi\}$ -6-fenilpirimidina. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,73 (s, 1H); 8,03-7,98 (m, 2H); 7,51-7,47 (m, 3H); 7,21 (s, 1H); 5,70-5,65 (m, 1H); 4,44-4,39 (m, 1H); 4,35 (dd, $J = 7,5\text{Hz}$, $J = 2,3\text{ Hz}$, 1H); 4,17 (dd, $J = 7,3\text{ Hz}$, $J = 2,5\text{Hz}$, 1H); 3,30 (q, $J = 3,3\text{Hz}$, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H); 2,62-2,51 (m, 1H); 2,38-2,30 (m, 1H); 2,17-1,96 (m, 3H). LC/MS: $R_t = 1,55$ min, ES^+ 366 (FA estándar).

Ejemplo 59: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4\text{-}[(6\text{-benzilpirimidin-4-il)oxi}]\text{-2-hidroxyciclopentil}\}$ metilo (Compuesto I-132)

Etapas a: 4-bencil-6- $\{[(1R,3S,4S)-3\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}-4\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}\}oxi\}$ pirimidina

[0307] A una solución de 4- $\{[(1R,3S,4S)-3\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}-4\text{-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}\}oxi\}$ -6-cloropirimidina (0,264 g, 0,559 mmolar) y acetilacetato férrico (0,0395 g, 0,112 mmolar) en THF (9 mL) se agregó una solución de 1,00 M de bromuro de bencilmagnesio en THF (2,52 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción fue inactivada usando NH_4Cl y extraída con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se

479
132

concentraron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 15% EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título como un aceite claro (0,254 g, 86%).

Etapas b: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(6-bencilpirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-132)

[0308] El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 46, etapas c y e, y Ejemplo 48, etapa f usando 4-bencil-6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi]pirimidina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,69 (s, 1H); 7,38-7,22 (m, 6H); 6,41 (s, 1H); 5,65-5,58 (m, 1H); 4,52-4,47 (m, 1H); 4,45-4,39 (m, 1H); 4,31-4,25 (m, 1H); 4,03 (s, 2H); 2,63-2,53 (m, 1H); 2,37-2,28 (m, 1H); 2,16-1,84 (m, 4H). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES⁺ 380 (FA estándar).

Ejemplo 60: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]-amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-86)

Etapas a: ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino]-tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

[0309] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, etapa d usando ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

Etapas b: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]-amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-86)

[0310] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48, etapa g usando ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,45 (s, 1H); 7,30-7,16 (m, 5H); 6,41 (bs, 1H); 4,41 (bs, 1H); 4,19-4,12 (m, 2H); 3,90-3,85 (m, 1H); 3,83-3,78 (m, 1H); 3,38 (s, 2H); 3,03-2,86 (m, 4H); 2,41-2,29 (m, 2H); 1,37-1,26 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,99 min, ES⁺ 409 (FA estándar).

Ejemplo 61: sulfamato de [(1S,3R,4R)-3-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-76)

Etapas a: (1R,2R,4R)-2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol

[0311] Se calentó una solución de (1R,3R,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetanol (0,419 g, 3,67 mmolar) (Feeya, David. *Journal of Organic Chemistry*, **1981**, 46, 3512-3519) en hidróxido de amonio (7,22 mL) a 65 °C durante la noche. La solución se concentró en condiciones de vacío y fue azeotropada con tolueno (3x) para lograr el compuesto del título como un aceite claro (0,473 g, 98%).

Etapas b: 1R,2R,4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-2-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-

inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentanol

[0312] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 48, etapas c-d usando (1*R*,2*R*,4*R*)-2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol.

Etapas c: acetato de (1*R*,2*R*,4*R*)-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil

[0313] A una solución de (1*R*,2*R*,4*R*)-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentanol (0,193 g, 0,424 mmolar), *N,N*-dimetilaminopiridina (4,7 mg, 0,039 mmolar) y piridina (0,281 mL, 3,48 mmolar) en DCM (2,1 mL) se agregó anhídrido acético (0,044 mL, 0,46 mmolar) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con CH₂CL₂ (10 mL) y H₂O (20 mL), luego se agitó durante 10 m. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂CL₂, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en condiciones de vacío para obtener el compuesto del título. LC/MS: R_t = 1,74 min, ES⁺ 498 (FA estándar).

Etapas d: sulfamato de [(1*S*,3*R*,4*R*)-3-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-76)

[0314] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57, etapa d usando acetato de (1*R*,2*R*,4*R*)-4-({*tert*-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,95 (s, 1H); 7,28-7,14 (m, 4H); 5,66-5,61 (m, 1H); 5,30 (bs, 1H); 4,07 (s, 1H); 4,05 (s, 1H); 4,02 (q, J = 5,3Hz, 1H); 3,82 (bs, 1H); 3,05-2,96 (m, 1H); 2,92-2,82 (m, 1H); 2,63-2,52 (m, 2H); 2,41-2,30 (m, 1H); 1,39-1,28 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 420 (FA estándar).

Ejemplo 62: sulfamato de [(1*R*,3*R*,4*R*)-3-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-58)

[0315] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 59, etapas a-d usando (1*S*,2*S*,4*R*)-2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,95 (s, 1H); 7,29-7,13 (m, 5H); 5,61 (d, J = 5,0Hz, 1H); 5,30 (bs, 1H); 4,08 (s, 1H); 4,06 (s, 1H); 4,01 (q, J = 6,3Hz, 1H); 3,82 (bs, 1H); 3,04-2,95 (m, 1H); 2,92-2,83 (m, 1H); 2,61-2,46 (m, 2H); 2,25-2,17 (m, 1H); 2,06-1,96 (m, 1H); 1,93-1,82 (m, 1H); 1,80-1,70 (m, 1H); 1,49-1,40 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 420 (FA estándar).

Ejemplo 63: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-106)

Etapa a: *N*-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina

[0316] A una solución mezclada de *N*-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloropirimidin-4-amina (405 mg, 0,98 mmolar) en THF (10,0 mL) y DMF (2,50 mL) se agregó hidruro de sodio (47,0 mg, 1,17 mmolar) en una atmósfera de Argón, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se agregó yoduro de metilo (0,08 mL, 1,27 mmolar) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después de la inactivación mediante la adición de solución salina (20,0 mL), se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 40,0 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en condiciones de vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndolo con un gradiente de 5 a 15 % de acetato de etilo en DCM para lograr el compuesto del título (381 mg, 91 %) como un aceite incoloro. LC / MS: R_t = 2,55 min, ES⁺ 428,3 (AA estándar).

Etapa b: {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(6-cloropirimidin-4-il)(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol

[0317] A una solución agitada de *N*-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina (400 mg, 0,93 mmolar) en THF (10,0 mL) se agregó una solución de 1M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (1,00 mL, 1,00 mmolar), y la mezcla se agitó durante 2 h. Después de la inactivación mediante la adición de solución salina (20,0 mL), se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 40,0 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron en condiciones de vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndolo con un gradiente de 40 a 100 % de acetato de etilo en DCM para lograr el compuesto del título (261 mg, 89 %) como un aceite incoloro. LC / MS: R_t = 1,24 min, ES⁺ 314,2 (AA estándar).

Etapa c: {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}-metanol

[0318] Se pesó {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(6-cloropirimidin-4-il)(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (130 mg, 0,41 mmolar) en un tubo de reacción de microondas y se disolvió en 1-butanol (1,50 mL). A esta solución se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,24 mmolar) y (*S*)-(+)-1-aminoindan

477
425

(0,16 mL, 1,24 mmolar) y la mezcla se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas a 200 °C durante 4 h. La mezcla de la reacción se concentró en condiciones de vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndolo con un gradiente de 2 a 5 % de metanol en DCM para lograr el compuesto del título (40,5 mg, 24 %) como un aceite incoloro. LC / MS: $R_t = 1,49$ min, $ES^+ 411,5$ (AA estándar).

Etapa d: sulfamato de $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[\{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il\}(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il\}metilo$

[0319] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapa d. LC / MS: $R_t = 1,68$ min, $ES^+ 490,3$ (AA estándar).

Etapa e: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[\{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il\}(metil)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil\}metilo$
(Compuesto I-106)

[0320] A una solución agitada de sulfamato de $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[\{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il\}(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il\}metilo$ (12,0 mg, 0,02 mmolar) en metanol (3,00 mL) se agregó 1,00 M de ácido clorhídrico (0,10 mL), y la mezcla se agitó durante 8 h. Después de la inactivación mediante la adición de la solución de $NaHCO_3$ saturada, la mezcla resultante se evaporó en condiciones de vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndolo con un gradiente de 5 a 10 % de metanol en DCM para lograr el compuesto del título (7,80 mg, 71 %). ^1H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,01 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 5,42-5,34 (m, 1H), 4,88-4,75 (m, 1H), 4,17 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $J = 8,8, 6,1$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 5,8, 4,1$ Hz), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,93-2,83 (m, 1H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,01 (dt, 1H, $d = 13,0, 8,3$ Hz), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,44 (ddd, 1H, $J = 13,0, 10,8, 9,1$). LC / MS: $R_t = 5,79$ min, $ES^+ 450,2$ (Aguas AA).

Ejemplo 64: sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)-4-(\{2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il)amino)-2,3-dihidroxiciclopentil\}metilo$
(Compuesto I-113)

Etapa a: $(1R,2S,3R,5R)-3-[2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol$

[0321] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina en la etapa a. LC / MS: $R_t = 0,89$ min, $ES^+ 278,0$ (FA estándar).

Etapa b: {{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol}

[0322] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando (1R,2S,3R,5R)-3-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol en la etapa b. LC / MS: $R_t = 1,42$ min, ES^+ 318,1 (FA estándar).

Etapa c: {{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol}

[0323] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 usando {{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol} en la etapa c. LC / MS: $R_t = 1,20$ min, ES^+ 415,6 (FA estándar).

Etapa d: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
(Compuesto I-113)

[0324] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, etapa d. (63,5 mg, 62 %) ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,29 (bs, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 7,29-7,13 (m, 4H), 5,43 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, $J = 9,8, 5,1$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J = 9,8, 5,3$ Hz), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H, $J = 16,0, 8,8, 3,5$ Hz), 2,87 (dt, 1H, $J = 16,0, 8,0$ Hz), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 1H). LC / MS: $R_t = 4,21$ min, ES^+ 454.2 (FA largo).

Ejemplo 65: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
(Compuesto I-83)

Etapa a: 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]oxi]-6-cloro-5-fluoropirimidina

[0325] A una solución agitada de hidruro de sodio (37,4 mg, 0,93 mmolar) en THF (5,00 mL) se agregó una solución de (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentanol (285 mg, 0,79 mmolar) en THF (2,50 mL) a 0 °C en una atmósfera de Argón, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A esta suspensión enfriada se agregó una solución de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (120 mg, 0,72 mmolar) en THF (2,50 mL) a 0 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 19 h a 23 °C. Después de la agitación mediante la adición de la solución de NH_4Cl saturada

(50,0 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 70,0 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron en condiciones de vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice eluyéndolo con un gradiente de 5 a 7 % de acetato de etilo en hexanos para lograr el compuesto del título (295 mg, 79 %). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8,32 (s, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H, $J=9,8, 7,1$ Hz), 3,59 (dd, 1H, $J=9,8, 6,6$ Hz), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,90 (ddd, 1H, $J=13,8, 7,7, 1,8$ Hz), 1,55 (s, 18H), 0,89 (s, 6H), 0,88 (s, 6H).

Etapa b: 6-[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi]-5-fluoro-N-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]pirimidin-4-amina

[0326] 4-[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi]-6-cloro-5-fluoropirimidina (260 mg, 0,53 mmolar), (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina (364 mg, 2,12 mmolar), y carbonato de sodio (224 mg, 2,12 mmolar) se pesaron en un tubo de reacción de microondas. Esta mezcla se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas a 180 °C durante 2 hs. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL), y se filtró la suspensión. Este filtrado se enjuagó con una solución de NH_4Cl saturada (100 mL), y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 . Se filtró esta suspensión, y se la evaporó en condiciones de vacío. El residuo fue purificado a través de una cromatografía de columna de gel de sílice diluyendo con un gradiente de 0 a 10 % de metanol en DCM para lograr el compuesto del título (313 mg, 91 %).

Etapa c: {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]-metanol

[0327] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 utilizando 6-[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi]-5-fluoro-N-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]pirimidin-4-amina en la etapa c. LC / MS : $R_t = 2,60$ min, $\text{ES}^+ 504,5$ (FA estándar).

Etapa d: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo
(Compuesto I-83)

[0328] A una solución agitada de {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil]-

metanol (190 mg, 0,36 mmolar) en THF (5,40 mL) se agregó trietilamina (0,08 mL, 0,54 mmolar) y [(difenilamino)carbonil]sulfamoil clorido (186 mg, 0,54 mmolar) a 0 °C en una atmósfera de Argón, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió 1,00 M de ácido clorhídrico (5,40 mL) a 23 °C, y la mezcla resultante fue agitada durante 16 hs. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de una solución de NaHCO₃ saturada (80,0 mL) y extraída con etil acetato (3 x 100 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas, y evaporadas en condiciones de vacío. El residuo se purificó a través de una cromatografía de columna de gel de sílice diluyendo con un gradiente de 0 a 10 % de metanol en DCM para lograr el compuesto del título (91,0 mg, 51 %). ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,01 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 4H), 5,72 (d, 1H, J= 6,5Hz), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, J= 9,7, 7,6 Hz), 4,22 (dt, 1H, J= 5,0, 2,4 Hz), 4,16 (dd, 1H, J= 9,7, 7,3 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H, J=16,6, 2,4 Hz), 3,02 (dd, 1H, J= 16,6, 5,0 Hz), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,31 (ddd, 1H, d= 14,8, 6,8, 2,3 Hz), 2,12 (ddd, 1H, J= 14,8, 5,0, 4,7), 2,08-1,95 (m, 2H). LC / MS : R_t = 6,76, ES⁺ 469,3 (FA Largo).

Ejemplo 66: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-5-fluoropirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo
(Compuesto I-71)

Etap a: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina

[0329] Una solución de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (102 mg, 0,61 mmolar), (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-ciclopentanamina (200 mg, 0,56 mmolar), y trietilamina (0,16 mL, 1,11 mmolar) en etanol (2,00 mL) se calentó en un tubo sellado bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hs. La mezcla de reacción se concentró en condiciones de vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía instantánea (0 a 15 % de etil acetato/hexanos) para lograr el compuesto del título (213 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC / MS : R_t = 2,60 min, ES⁺ 490,5 (AA estándar).

Etap a b: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]-N'-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-5-fluoropirimidina-4,6-diamina

[0330] Una mezcla de N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina (205 mg, 0,38 mmolar), (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina (243 mg, 1,51 mmolar), y carbonato de sodio (160 mg, 1,51 mmolar) fueron agitados a 180 °C durante 3 hs en un baño de aceite. La mezcla de

reacción se diluyó con DCM y se filtró la suspensión. El filtrado se concentró en condiciones de vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (5 a 10 % de etil acetato/hexanos) para lograr el compuesto del título (213 mg, 70 %) como un sólido amorfo incoloro.

Etapa c: {{(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-{{(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]ciclopentil}}-metanol

[0331] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 etapa c. LC / MS : $R_t = 2,51$ min, $ES^+ 501,5$ (AA estándar).

Etapa d: sulfamato de {{(1S,2S,4R)-4-[(6-{{(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}}metilo (Compuesto I-71)

[0332] El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65 etapa d. (63,5 mg, 62 %). ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,84 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,68 (dd, 1H, $J = 8,8; 7,7$ Hz), 4,67 (ddd, 1H, $J = 16,3; 8,0, 4,3$ Hz), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, $J = 9,8; 7,8$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J = 9,8; 7,1$ Hz), 2,58-2,47 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H, $J = 12,3; 7,3$ Hz), 2,22 (ddd, 1H, $J = 13,8; 7,8, 1,8$ Hz), 2,04 (ddd, 1H, $J = 13,5; 10,1; 4,5$ Hz), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,73 (ddd, 1H, $J = 13,5; 8,7; 4,0$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). LC / MS: $R_t = 7,53$ min, $ES^+ 466,2$ (FA Largo).

Ejemplo 67: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-118)

Etapa a: (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino]ciclopentano-1,2-diol

[0333] Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 etapa a y c utilizando 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilamina en la etapa c. LC / MS : $R_t = 1,29$ min, $ES^+ 371,3$ (AA estándar).

Etapa b: ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)-metanol

[0334] A una solución agitada de (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino]ciclopentano-1,2-diol (70,0 mg, 0,19 mmolar) en acetona (5,00 mL) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (0,21 mL, 1,70 mmolar) y piridinium *p*-toluenosulfonato (57,0 mg, 0,23 mmolar); luego se agitó la mezcla durante 55 hs. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una

478
482
480

solución de NaHCO₃ saturada (50,0 mL) y luego se la extrajo con etil acetato (3 x 50,0 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre MgSO₄, filtradas, y evaporadas en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (2 a 10 % Metanol/DCM) para lograr el compuesto del título (72,0 mg, 85 %) en forma de un sólido amorfo de color amarillo claro. LC / MS : R_t = 1,59min, ES⁺ 411,3 (AA estándar).

Etapa c: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metilo
(Compuesto I-118)

[0335] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65 etapa d. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7,96 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J= 7,2 Hz), 5,46 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 2H), 4,02-3,87 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H, J= 5,5, 4,0 Hz), 3,73 (dd, 1H, J=5,8; 5,5 Hz), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 1H). LC / MS: R_t = 5,04 min, ES⁺ 450,2 (FA Largo)

Ejemplo 68: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-65)

Etapa a: (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil (dimetil) siliil] oxi] ciclopentanol

[0336] Se agitó una suspensión de (1R,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)-siliil]oxi]ciclopent-2-en-1-ol (1,47 g; 0,00439 molar), carbonato de sodio (1,1 g; 0,010 molar) y 10% Pd/C (0,3 g; 0,0003 molar) en EtOAc (20 mL, 0,2 molar) en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción fue purgada con nitrógeno y filtrada a través de celite con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener 1,45 g (98%) del compuesto del título en una mezcla 5:1 de diastereómeros (deseado: no deseado).

Etapa b: (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)siliil] oxi] ciclopentil metanosulfonato

[0337] Se prepare el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35 etapa b.

Etapa c: (1S,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)siliil]oxi]-4-(hidroximetil)ciclopentil metanosulfonato

[0338] Una suspensión de (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-[[*tert*-butil(dimetil)siliil]oxi]-ciclopentil metanosulfonato (690 mg, 0,0017 molar) e hidróxido de Paladio, 20 wt. % Pd en carbono (160 mg, 0,00012 molar) en metanol (10 mL, 0,2 molar) se agitó en una

atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La reacción se purgó con nitrógeno y se la filtró a través de un celite con DCM. El filtrado se concentró para obtener 350 mg (65%).

Etapas d: ((1S,2S,4R)-4-azida-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentil)metanol

[0339] A una solución de (1S,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(hidroximetil)-ciclopentil metanosulfonato (0,470 g, 0,00145 molar) en N,N-Dimetilformamida (6 mL, 0,08 molar) se añadió azida de sodio a (0,4 g; 0,006 molar) 23 °C, y la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 23 °C, se inactivó mediante la adición de agua y fue extraída con Et₂O (3x), secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (10 a 25% etil acetato/hexano) para obtener 211 mg (53,7%).

Etapas e: ((1S,2S,4R)-4-amino-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentil)metanol

[0340] Una suspensión de ((1S,2S,4R)-4-azida-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentil)-metanol (0,211 g, 0,000777 molar) y 10% Pd/C (0,047 g, 0,000044 molar) en EtOAc (6 mL, 0,06 molar) se agitó en una atmósfera de Hidrógeno durante la noche. Se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró la mezcla a través de un celite con DCM. El filtrado se concentró para obtener 167 mg (87,5%) del compuesto del título.

Etapas f: {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-ciclopentil}metanol

[0341] Una mezcla de ((1S,2S,4R)-4-amino-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentil)-metanol (0,132 g, 0,000538 molar), pirimidina, 4,6-dicloro- (0,096 g, 0,00064 molar) y trietilamina (0,1 mL, 0,001 molar) en etanol (1,5 mL, 0,025 molar) se sometió a irradiación por microondas (140 °C) durante 60 minutos. La mezcla marrón oscuro resultante se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/DCM) para obtener 158 mg (82%).

Etapas g: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil (Compuesto I-65)

[0342] El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 (etapas b y d) utilizando (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,15 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,54 min, ES⁺ 448,38 (AA estándar).

Ejemplo 69: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-

1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-43)

[0343] Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34 utilizando (1*S*,2*S*)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1774) en la etapa b. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,13 (s, 1H), 7,28-7,14 (m, 4H), 5,88 (s, 1H), 5,56 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 3H), 0,91(d, *J* = 7,03Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,65 min, ES⁺ 435 (AA estándar).

Ejemplo 70: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-[(1*R*)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxyciclopentil}metilo (Compuesto I-147)

[0344] El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 46 etapas a-d utilizando (1*R*)-5-cloro-2,2-difluoroindan-1-amina en la etapa a. La sulfuración se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 65 etapa d para obtener el compuesto del título. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz) δ: 8,05 (d, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,30-7,28 (m, 4H), 6,06-5,89 (m, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,50-3,41 (m, 2H), 2,49 (bs, 1H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,61 min, ES⁺ 457 (FA Largo).

Ejemplo 71: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (Compuestos I-142 y I-143)

[0345] Se preparó el compuesto del título como una mezcla 1:1 de diastereómeros siguiendo los procedimientos del Ejemplo 34. Rel-(1*R*,2*S*)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, generados mediante la adaptación de la siguiente bibliografía precedente: Marcune, B. F.; Karady, S.; Reider, P. J.; Miller, R. A.; Biba, M.; DiMichele, L.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8088-8091, se utiliza como una pareja de acoplamiento en la etapa b. Luego se separó la mezcla mediante HPLC quiral (Chiralpak AD 20x250, eluyente 85/15/0.1% hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). Datos analíticos para sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-142): ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,13 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,15-7,01 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32 (dd, *J* = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, *J* = 7,5, 9,6 Hz, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,12-

1,90 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 6,22 min, ES^+ 465 (FA largo). Datos analíticos para sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2\text{-hidroxi-4-}[(6-[(1S,2R)-2\text{-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino})\text{pirimidin-4-il}]\text{oxi}]ciclopentil\}\text{metilo}$ (Compuesto I-143): ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,50 (bs, 1H), 5,34-5,31 (m, 1H), 4,40-4,37 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3; 9,8 Hz, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 6,09 min, ES^+ 465 (FA Largo).

Ejemplo 72: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1R,2R)-2\text{-}(\text{benziloxi})ciclopentil]amino})\text{pirimidin-4-il}]\text{amino}]-2,3\text{-dihidroxyciclopentil}\}\text{metilo}$ (Compuesto I-85)

[0346] Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapas a-c utilizando (1R,2R)-(+)-2-benziloxyciclopentilamina y en el Ejemplo 65, etapa d. ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,90 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 5H), 5,59 (s, 1H), 4,58 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 4,55 (d, 1H, J =14,5 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 9,8; 4,8 Hz), 4,13 (dd, 1H, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 3H), 3,76 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 3H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,29 (dt, 1H, J = 12,5, 8,3 Hz). LC / MS: R_t = 5,17 min, ES^+ 473,2 (FA Largo)

Ejemplo 73: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S,2S)-2\text{-}(\text{benziloxi})ciclopentil]amino})\text{pirimidin-4-il}]\text{amino}]-2,3\text{-dihidroxyciclopentil}\}\text{metilo}$ (Compuesto I-92)

[0347] Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapas a-c utilizando (1S,2S)-(+)-2-benziloxyciclopentilamina y en el Ejemplo 65, etapa d. ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,33-7,21 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (dd, 1H, J =9,6, 4,7 Hz), 4,14 (dd, 1H, J = 9,6; 5,5 Hz), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,77 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,45-2,28 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 3H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,31 (dt, 1H, J = 12,6; 8,4 Hz). LC / MS : R_t = 1,16 min, ES^+ 494,2 (FA estándar).

Ejemplo 74: *rel*-sulfamato de $\{(1R,2R,4S)-4-[(6-[(1R,2R)-2-[(\text{dimetilamino})\text{carbonil}]-2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-il}]\text{amino})\text{pirimidin-4-il}]\text{oxi}]-2\text{-hidroxyciclopentil}\}\text{metilo}$ (Compuesto I-66)

Etapas a: *tert*-butil *rel*-(2aR,7bR)-2-oxo-2,2a,3,7b-tetrahidro-1H-indeno[1,2-b]azete-1-carboxilato

[0348] A una solución mezclada de *rel*-(2aR,7bR)-1,2a,3,7b-tetrahidro-2H-indeno[1,2-

*b*azet-2-ona (1,20 g, 7,54 mmolar) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,20 g, 2,00 mmolar) en acetonitrilo (24,0 mL) se añadió di-*tert*-butildicarbonato (3,29 g, 15,1 mmolar) a 0 °C en una atmósfera de Argón, y la mezcla fue agitada durante 1 h a 23 °C. A la mezcla de reacción se añadió DCM (ca.200 mL) y luego se enjuagó la capa orgánica con una solución NaHCO₃ saturada y solución salina. Luego de secarla sobre MgSO₄, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó en condiciones de vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (10 a 30 % etil acetato/hexanos) para obtener el compuesto del título (1,85 g, 90 %) en forma de un sólido color rosa claro. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7,58 (d, 1H, *J*= 7,5 Hz), 7,36-7,23 (m, 3H), 5,34 (d, 1H, *J*= 5,0 Hz), 3,98 (ddd, 1H, *J*= 10,5, 5,0, 2,4 Hz), 3,38 (dd, 1H, *J*=17,4, 1,2 Hz), 3,13 (dd, 1H, *J*= 17,4, 10,5 Hz), 1,52 (s, 9H).

Etapla b: *tert*-butil *rel*-{(1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}carbamato

[0349] A *tert*-butil *rel*-(2*aR*,7*bR*)-2-oxo-2,2*a*,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]azete-1-carboxilato (200 mg, 0,77 mmolar) se añadió 2,00 M dimetilamina en THF (1,90 mL, 3,80 mmolar) en el tubo sellado, y la muestra fue luego sometida a microondas a 120 °C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción en condiciones de vacío, y luego se enjuagó el residuo con una pequeña cantidad de hexano para obtener el compuesto del título (226 mg, 91%) en forma de un sólido blanco.

Etapla c: *rel*-(1*R*,2*R*)-1-amino-*N,N*-dimetilindano-2-carboxamida

[0350] A una solución agitada de *tert*-butil *rel*-{(1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il}carbamato (690 mg; 2,15 mmolar) en DCM (25,0 mL) se añadió dibromido de cinc (970 mg, 4,31 mmolar) y etanol (0,25 mL, 4,31 mmolar), y se agitó la mezcla durante 18 hs. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (20,0 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 hs. A esta mezcla se añadió 1,00 M NaOH (30,0 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se las secó sobre MgSO₄, filtro, y evaporó en condiciones de vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (10 a 30 % Metanol/DCM) para obtener el compuesto del título (438 mg, 95 %) en forma de un aceite incoloro. LC / MS : *R*_t = 0,89 min, ES⁺ 205,2 (AA estándar).

Etapla d: *rel*-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-[(1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)pirimidin-4-il]oxi)-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-66)

[0351] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, etapas a-c y Ejemplo 65, etapa d. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,18

(s, 1H), 7,28-7,16 (m, 4H), 6,14-5,94 (bs, 1H), 5,81-5,71 (bs, 1H), 5,31-5,23 (bs, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, $J=9,7; 7,5$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J=9,7; 7,3$ Hz), 3,98 (dd, 1H, $J=15,6; 7,8$ Hz), 3,53 (dd, 1H, $J=16,1; 7,3$ Hz), 3,17 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H, $J=16,1; 8,1$ Hz), 2,73 (s, 3H), 2,56-2,44 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,04-1,88 (m, 3H). LC / MS : $R_t=5,70$ min, $ES^+ 492,2$ (FA Largo).

Ejemplo 75: *rel*-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-(((1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)pirimidin-4-il]oxi}-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-53)

Etapas a: *rel*-(1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]indan-1-amina

[0352] A una solución agitada de tetrahidroaluminato de litio (256 mg, 6,74 mmolar) en THF (20,0 mL) se añadió una solución de *rel*-(1*R*,2*R*)-1-amino-*N,N*-dimetilindano-2-carboxamida (580 mg, 2,70 mmolar) en THF (10,0 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de Argón, y luego la mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C y luego se la agitó durante 14 hs a 23 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y 1,00 M NaOH (5,00 mL), la mezcla resultante se agitó por 2 h. La suspensión fue filtrada a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado fue concentrado en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (5 a 20 % Metanol/DCM con 1 % NH_4OH) para obtener el compuesto del título (438 mg, 95 %) en forma de un aceite color marrón claro.

Etapas b: *rel*-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-(((1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino)pirimidin-4-il]oxi}-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-53)

[0353] Se prepara el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, etapas a-c utilizando *rel*-(1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]indan-1-amina y del Ejemplo 65, etapa d. ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,14 (s, 1H), 7,28-7,14 (m, 4H), 5,90-5,78 (bs, 1H), 5,70-5,40 (bs, 1H), 5,38-5,28 (bs, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, $J=9,8; 7,5$ Hz), 4,15 (dd, 1H, $J=9,8; 7,3$ Hz), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,37 (br d, 2H, $J=6,2$ Hz), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,11-1,91 (m, 3H). LC / MS : $R_t=4,34$ min, $ES^+ 478,2$ (FA Largo).

Ejemplo 76: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(2-[(1*S*)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)piridin-4-il]oxi]-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-35)

Etapas a: 1-(4-cloropenil)-3-metilbutan-2-ol

[0354] A una suspensión de magnesio (2,98 g, 0,123 molar) en éter (30 mL) se le agregó yodo (0,165 g, 0,000651 molar). A esto se le agregó lentamente una solución

de 4-clorobenzil bromido (24,00 g, 0,1168 molar) en éter (100 mL). Al agregársele aproximadamente 1 mL de una solución se notó exotérmica y la mezcla alcanzó el reflujo. Se continuo lentamente la adición de solución para mantener un suave reflujo (~90 min). Al completarse la adición, la reacción se calentó durante 30 minutos a 45 °C. La reacción luego se enfrió a 0 °C. Se agregó lentamente Isobutiraldehído (12,7 mL, 0,140 molar) en éter (10 mL) durante 2 horas. Al completarse la adición se permitió a la reacción calentarse a 23 °C y se la agitó durante la noche. Se inactivó la reacción con hielo (~200 g) y se la acidificó con 2M HCl (~100 ml). Esto se extraxó dos veces con éter y se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/CH₂Cl₂) para obtener el compuesto del título (9,89 g, 43%).

Etapa b: 6-cloro-1,1-dimetilindano

[0355] A una solución de ácido sulfúrico concentrado (3,00 mL; 0,056 molar) en agua (0,28 mL, 0,0156 molar) se añadió 1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol (1,00 g, 0,00503 molar) durante 30 minutos. Se agregó ácido sulfúrico adicional para disolver el sólido. La mezcla fue agitada durante 2 horas. Se vertió la mezcla sobre hielo y luego se extrajo con éter. La fase orgánica se enjuagó (agua), secó (MgSO₄), filtró, y concentró. El residuo fue filtrado a través de un tapón de sílice con CH₂Cl₂ para obtener el compuesto del título (0,568 g, 63%).

Etapa c: 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona

[0356] A una solución de 6-cloro-1,1-dimetilindano (6,00 g, 0,0332 molar) en acetona (100 mL, 2 molar) se añadió 1,5 M de sulfato de magnesio en agua (30 mL) y permanganato de potasio (12,3 g, 0,0780 molar). La reacción se agitó durante la noche, el depósito resultante se filtró, y la solución se concentró en un volumen reducido. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y la capa orgánica se concentró. La purificación por cromatografía instantánea (10% EtOAc/hexanos) produjo el compuesto del título (4,33 g, 67%) en forma de un sólido blanco.

Etapa d: (2R)-2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-2-feniletanol

[0357] A una mezcla de 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona (4,33 g, 0,0222 molar) y (R)-(-)-2-fenilglicinol (3,2 g, 0,0234 molar) en tolueno (200 mL) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (241 mg, 0,00127 molar). La reacción se agitó en el reflujo (140 °C) en una atmósfera de nitrógeno durante la noche, se enfrió y diluyó con tolueno. La mezcla se enjuagó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua y la fase orgánica se concentró. El residuo se disolvió en THF (200 mL) en una atmósfera de

nitrógeno y se enfrió a 0 °C. A esto se añadió ácido acético (3,79 mL, 0,0667 molar) y borohidrato de sodio (1,26 g, 0,0334 molar). La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se separó en CH₂Cl₂ y la solución NaHCO₃ acuosa saturada, separada, y la fase orgánica se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (20 a 100% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (6,25 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

Etapas e: (1S)-5-cloro-3,3-dimetilindan-1-amina·HCl

[0358] A una solución de plomo(IV) acetato (9,92 g, 0,0212 molar) en metanol (80 mL) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió (2R)-2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-2-feniletanol (4,288 g, 0,01358 molar) como una solución en metanol (80 mL) en forma de goteo a lo largo de 10 min. Al terminar la adición, la mezcla fue calentada a 23 °C y agitada durante 90 mins. A esto se añadió 0,943 M de carbonato de sodio en agua (194 mL) y la mezcla fue agitada durante 10 min. Se añadió CH₂Cl₂ (500 mL), se filtró y enjuagó la mezcla con CH₂Cl₂. Se juntaron los filtrados, se separó la fase orgánica y el extraído orgánico con CH₂Cl₂ (25 ml). La capa orgánica combinada se evaporó hasta ser secada. El residuo fue disuelto en etanol (500 mL) y se agregaron 10,4 M de ácido clorhídrico en agua (15,6 mL). La mezcla se calentó hasta llegar al reflujo (95 °C) durante la noche. La mezcla se enfrió, evaporó y se trató el residuo con éter y se lo sonicó. Se aisló el sólido mediante filtrado, se enjuagó con éter y se secó para obtener el compuesto de del título (2,704 g, 86%) en forma de sal HCl.

Etapas f: 4-[(1R,3S,4S)-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-metil)ciclo_pentil]oxi]-N-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-di hidro-1H-inden-1-il]piridin-2-amina

[0359] A una mezcla de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-il](cloro)[(2,3-η)-(1Z)-1-fenilprop-1-en-2,3-diil]palladium(2+) (3,4 mg, 0,000052 molar) *tert*-butóxido de potasio (32,0 mg, 0,000286 molar) en una atmósfera de Argón se añadió 4-[(1R,3S,4S)-3-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]-oxi}-2-cloropiridina (0,1226 g, 0,0002596 molar) en 1,00 ml DME, seguido de (1S)-5-cloro-3,3-dimetilindan-1-amina (0,048 g, 0,00025 molar) en 1 ml DME. La mezcla se agitó durante la noche, y se vertió la solución en 50 ml EtOAc, 10 ml de agua y se la concentró. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de placa preparativa (70% EtOAc/hexanos) para lograr el compuesto del título (28,0 mg, 18.0%).

Etapas g: {(1S,2S,4R)-2-[(*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4- [(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H- inden-1-il]amino}piridin-4-il)oxi]ciclopentil]metanol

490
488

[0360] El compuesto del título se prepare siguiendo un método análogo al del Ejemplo 34, etapa c.

Etapas h: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)piridin-4-il]oxi]ciclopentil}metilo

[0361] A una solución de {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)piridin-4-il]oxi]ciclopentil}metanol (28,1 mg, 0,0000543 molar) en DMA (1,00 mL) se añadió clorosulfonamida (0,0251 g, 0,000217 molar) en 0,50 ml acetonitrilo. La mezcla se agitó durante 30 min luego se vertió en 50 ml EtOAc y 1,00 ml Et₃N. Las capas se separaron y la capa orgánica se enjuagó (agua) y concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de placa preparativa (85% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (28,7 mg, 89%) como un sólido blanco.

Etapas i: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)piridin-4-il]oxi]-2-hidroxyciclopentil}metilo

[0362] Una solución de {(1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)piridin-4-il]oxi]ciclopentil}metilo (0,0287 g, 0,0000481 molar) en 3,0% (V/V) HCl en etanol (25,0 ml) se agitó durante 4 hrs. La reacción se concentró y disolvió en 50 ml EtOAc y 1,00 ml trietilamina. La solución se enjuagó con agua, se concentró, y el residuo se aisló mediante una cromatografía de placa preparativa (5% MeOH/EtOAc) para obtener el compuesto del título (16,5 mg, 71%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,92 (d, 1H, J = 5,8Hz), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,16 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, J = 2,3 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,30 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,70 (d, 1H, J = 8,5Hz), 4,50 (dt, 1H, J = 5,0Hz, J = 1,9Hz), 4,40 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,5Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 7,3Hz, J = 2,5Hz), 2,60 (bs, 1H), 2,50 (q, 1H, J = 7,0Hz), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,25 (s, 6H). LC/MS: R_t = 1,81 min, ES+ 482 (AA estándar).

Ejemplo 77: ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi]-ciclopentil)metil sulfamato (Compuesto I-109)

Etapas a: 2-amino-4-cloro-3-nitropiridina

[0363] A una solución de 2-amino-4-cloropiridina (5,00 g, 0,0389 molar) en ácido sulfúrico (40,8 mL) agitando a 0 °C se añadió una solución de ácido nítrico (2,72 g, 0,0389 molar) y ácido sulfúrico (3,89 g, 0,0389 molar). La mezcla se agitó (1 h.) luego se vertió en 200 g de hielo y 100 ml. Se filtró y recolectó el sólido. La solución se neutralizó con 28% NH₃ en agua a pH ~5. La solución se extrajo con

155

491
484

EtOAc (3 x 300 ml). También se disolvió el sólido en EtOAc y se lo neutralizó con 28% NH_3 en H_2O . Las capas orgánicas se combinaron, concentraron con 30 g de gel de sílice, y se purificaron mediante cromatografía instantánea (20 a 60% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (2,40 g, 36%) en forma de un sólido amarillo.

Etapa b: 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]oxi}-3-nitropiridin-2-amina

[0364] A una solución de (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentanol (0,782 g, 0,00217 molar) en THF (30,0 mL) se añadió NaH (0,156 g, 0,00650 molar) y se agitó la mezcla durante 1 h. A esto se añadió 2-amino-4-cloro-3-nitropiridina (0,376 g, 0,00217 molar) y la mezcla se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (25% EtOAc/hexanos) para obtener el título del compuesto (0,381 g, 35%) en forma de sólido amarillo.

Etapa c: 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]oxi}piridina-2,3-diamina

[0365] A una solución de 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi}-3-nitropiridin-2-amina (0,361 g, 0,000725 molar) en CH_2Cl_2 (6,00 mL) y ácido acético (3,00 mL) se añadió cinc (0,474 g, 0,00725 molar) y la mezcla se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 50 ml EtOAc y 3 ml Et_3N se enjuagó con agua (2 x 10 mL). Se secó la capa orgánica (MgSO_4) y se la concentró para obtener el producto en crudo (0,297 g, 88%).

Etapa d: 7-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi}-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

[0366] Una mezcla de 1-naftalenocarboxaldehído (115 mg, 0,000738 molar), 4-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi}piridina-2,3-diamina (115,1 mg, 0,0002460 molar) y metabisulfito de sodio (0,140 g, 0,000738 molar) en acetonitrilo (2,00 mL) se sometió a irradiación de microondas a 180 °C durante 25 mins. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Se purificó el residuo mediante una cromatografía de placa preparativa (25% EtOAc/hexanes) para obtener el compuesto del título (0,101 g, 68%) en forma de un sólido blanco.

Etapa e: ((1S,2S,4R)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi]ciclopentil]metanol

[0367] El compuesto del título se preparó mediante un método análogo al del Ejemplo

490
492
490

34, etapa c.

Etapla f: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi)ciclopentil)metilo (Compuesto I-109)

[0368] A una solución de ((1S,2S,4R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi]ciclopentil)metanol (0,0624 g, 0,000127 molar) en DMA (2,00 mL) se añadió clorosulfonamida (0,0736 g, 0,000637 molar) y se agitó la mezcla durante 10 min. A esto se añadió 12 M de ácido clorhídrico en agua (2,00 mL) en forma de goteo a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se añadió por goteo a 50 mL de una solución 2N Na₂CO₃, y se extrajo mediante CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/EtOAc) para proveer el compuesto del título (14,5 mg, 25%) en forma de un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,49 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,97 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, J = 1,0 Hz) 7,63-7,54 (m, 3H), 6,89 (d, 1H, J = 5,8Hz) 5,40 (bs, 1H), 4,45 (dt, 1H, J = 4,9 Hz, J = 1,9 Hz), 4,35 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 4,19 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 2,62 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES+ 455 (AA estándar).

Ejemplo 78: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-cloro-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino]-2-hidroxyciclopentil)metilo (Compuesto I-56)

Etapla a: N(4)-[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]-5-cloro-3-nitropiridina-2,4-diamina

[0369] Se puso en reflujo durante la noche 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (0,0365 g, 0,000175 molar) (Johansson, H; Lawitz, K; Nikitidis, G; Sjöe, P; Storm, P. PCT Int. Application WO2004/016611), (1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentanamina (0,0947 g, 0,000263 molar) y DIPEA (0,0907 g, 0,000702 molar) en etanol (10,0 mL). Se concentró la reacción y se la purificó mediante cromatografía instantánea (30% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0,0768 g, 82%) en forma de un sólido amarillo.

Etapla b: N(4)-[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]-5-cloropiridina-2,3,4-triamina

[0370] N(4)-[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopentil]-5-cloro-3-nitropiridina-2,4-diamina (0,875 g, 0,00165 molar) y cinc (0,431 g, 0,00659 molar) se añadió ácido acético (40,0 mL, 0,704 molar) mediante agite 10 mins. La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se filtró. El filtrado se concentró, disolvió en EtOAc (50 mL) se enjuagó con agua (2 x10). A la fase orgánica se lo

157

añadió 2 ml Et₃N y se enjuagó la mezcla con 10 mL de agua. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía instantánea (30% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0,746 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

Etapas c: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-([6-cloro-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino)-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-56)

[0371] El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 77, etapa d-f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,13 (d, 1H, J=9,9), 8,05-7,92 (m, 4H), 7,65-7,57 (m, 3H), 5,82 (bs, 1H), 4,41 (dt, 1H, J=5,0Hz, J=1,9Hz), 4,32 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=2,5Hz), 4,17 (dd, 1H, J=7,3Hz, J=2,5Hz), 3,25 (q, 2H, J=7,8Hz), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES+ 488 (AA estándar).

Ejemplo 79: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-([6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]oxi)-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-127)

[0372] El compuesto del título se prepare de forma análoga al Ejemplo 34, etapa b utilizando ciclopentanamina y Ejemplo 76, etapa g-i. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,08 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,31 (bs, 1H), 4,38 (dt, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,9 Hz), 4,30 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 4,15 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 2,51 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,46 min ES+ 373 (AA estándar).

Ejemplo 80: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-([2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amino]piridin-4-il]oxi)-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-94)

Etapas a: 4-[(1R,3S,4S)-3-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi)-2-cloropiridina

[0373] A una solución de (1R,3S,4S)-3-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentanol (973,5 mg, 0,002699 molar) en DMF (8,00 mL, 0,103 molar) se añadió NaH (202 mg, 0,00504 molar) (60% en aceite). Luego de agitar la mezcla durante 10 minutos, se añadió 2-cloro-4-nitro-piridina (400,0 mg, 0,00252 molar) y se agitó la mezcla durante la noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo (3 x 50 ml EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron en condiciones de vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 10% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0,9859 g, 83%) en forma de un aceite claro.

Etapas b: 4-[(1R,3S,4S)-3-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi)-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piridin-2-amina

[0374] A una mezcla de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-il](cloro)[(2,3-η)-

(1Z)-1-fenilprop-1-en-2,3-diil]palladium(2+) (7,8 mg, 0,000012 molar) y *tert*-butóxido de potasio (73,7 mg, 0,000656 molar) en una atmósfera de argón se añadió 4-[[[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]-oxi]-2-cloropiridina (281,8 mg, 0,0005968 molar) en 1 ml DME. Se agitó la solución durante 5 mins, luego (S)-(+)-1-aminoindano (0,10 mL, 0,000776 molar) en 1,0 ml DME se añadió por goteo durante 15 min. La solución se agitó durante la noche, luego se disolvió en 50 mL EtOAc, se enjuagó con agua, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (30% EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título (0,3219 g, 95%) en forma de un sólido blanco.

Etapas c: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amino]piridin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-94)

[0375] El compuesto del título se prepare de forma análoga a la del Ejemplo 76, etapas g-i. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,27-7,13 (m, 3H), 6,16 (dd, 1H, J = 6,3 Hz, J = 2,4 Hz), 5,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 4,95 (m, 1H), 4,50 (dt, 1H, J = 5,1 Hz, J = 2,0 Hz), 4,31 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,4 Hz), 4,15 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,4 Hz), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,61-2,46 (m, 2H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 2H).

Ejemplo 81: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-149)

[0376] Se prepara el compuesto del título como una mezcla de 1:1 del compuesto en el ejemplo 82 de acuerdo con el Ejemplo 34, etapas a-d, seguidas de una desililación mediada por HCl. Rel-(1R,2S)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, preparado conforme a la referencia que se encuentra en el Ejemplo 71, se utilizó como compañero de acoplamiento en la etapa b. El compuesto del título fue luego aislado a través de HPLC quirál (Chiralcel OD 20x250, eluyente 88/12/0,2% hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,14 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,39 (ddd, J = 2,2; 5,2; 5,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 7,4; 9,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,3; 9,8 Hz, 1H), 3,73 (ddd, J = 2,1; 3,8; 6,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,93-2,80 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 5,6; 5,6; 11,6 Hz, 1H), 2,58-2,46 (m, 1H), 2,28 (ddd, J = 2,2; 6,8; 14,8 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,12-1,87 (m, 4H). LC/MS: R_t = 1,25 min, ES⁺ 495 (FA estándar).

Ejemplo 82: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S,2R)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-148)

[0377] El compuesto del título se prepara como una mezcla 1:1 de la cual el compuesto en el ejemplo 81 de acuerdo con el Ejemplo 34, etapas a-d, seguido por una desililación mediada por HCl. Rel-(1R,2S)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, preparado de acuerdo con la referencia encontrada en el Ejemplo 71, se utilizó como compañero de acoplamiento en la etapa b. El compuesto del título luego se aisló a través de un HPLC quiral (Chiralcel OD 20x250, eluyente 88/12/0.2% hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,14 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,39 (ddd, J = 2,1; 5,1; 5,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 7,5; 9,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,3; 9,8 Hz, 1H); 3,74 (ddd, J = 2,1; 3,9; 6,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 5,7; 5,7; 11,5 Hz, 1H); 2,58-2,47 (m, 1H); 2,28 (ddd, J = 2,2; 6,8; 14,8 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H); 2,12-1,87 (m, 4H). LC/MS: R_t = 1,25 min, ES⁺ 495 (FA estándar).

Ejemplo 83: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1S,2R)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
(Compuesto I-151)

[0378] El compuesto del título se prepara como una mezcla de 1:1 con el compuesto en el ejemplo 84 de acuerdo con el ejemplo 34, etapas a-d, seguido por desililación mediada por HCl y luego se lo trató con 1,0 equivalentes de hidróxido de potasio como una solución en metanol para obtener una sal de potasio. Rel-(1R,2S)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, se prepare de acuerdo con la referencia encontrada en el Ejemplo 71, se utilizó un compañero de acoplamiento en la etapa b. El compuesto del título se aisló a través de un HPLC quiral (Chiralpak AD 20x250, eluyente 85/15/0.1% hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,13 (s, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,64 (bs, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,40 (ddd, J = 1,7; 5,6; 5,6 Hz, 1H), 4,14 (ddd, J = 1,3; 8,5; 10,0 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 2,0; 6,4; 10,0 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J = 3,0; 4,1; 10,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,53-2,38 (m, 1H), 2,26 (dddd, J = 1,8; 1,8; 6,7, Hz, 1H), 2,12-1,81 (m, 4H), 1,77 (dd, J = 2,0; 13,6 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,61 min, ES⁺ 493 (FA estándar).

Ejemplo 84: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo
(Compuesto I-150)

[0379] El compuesto del título se prepara como una mezcla 1:1 del compuesto en el ejemplo 83 de acuerdo con el ejemplo 34, etapas a-d, seguido por desililación mediada por HCl y luego el tratamiento con 1.0 equivalentes de hidróxido de potasio como una

solución en metanol para obtener la correspondiente sal de potasio. Rel-(1R,2S)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina, preparados de acuerdo con la referencia que se encuentra en el Ejemplo 71, se utilizó con un compañero de acoplamiento en la etapa b. El compuesto del título luego se aisló a través de un HPLC quiral (Chiralpak AD 20x250, eluyente 85/15/0.1% hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,14 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,65 (bs, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,40 (ddd, J = 1,7; 5,6; 5,6 Hz, 1H), 4,14 (ddd, J = 1,3; 8,5; 10,0 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 1,8; 6,4; 9,9 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 3,4; 3,4; 10,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 4H), 1,78 (dd, J = 2,0; 13,5 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,61 min, ES⁺ 493 (FA estándar).

Ejemplo 85: sulfamato de [(1S,2S,4S)-4-({6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxiciclopentil]metilo (I-33)

Etapas a: 2-Cloro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina

[0380] 2,4-Dicloro-6-metilpirimidina (2,54 g; 0,156 molar) se disolvieron en etanol (100 mL) y se añadió N,N-Diisopropiletilamina (4,07 mL, 0,23 molar) seguido por (S)-1-Aminoindan (2,00 mL; 0,156 molar). La solución se calentó hasta alcanzar el reflujo durante 2 horas, TLC indicó una conversión completa. Se removió el solvente en condiciones de vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice utilizando el gradiente 0 a 50% de etil acetato en hexano puede ser el compuesto del título (1,95 g, 46%). LC/MS: R_t = 1,90 min, ES⁺ 260 (AA estándar).

Etapas b: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina

[0381] 2-Cloro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina (1,95 g, 7,5 mmolar) se disolvió en etanol (5 mL) y se añadió 10% Pd/C (0,140 g, 0,13 mmolar). El recipiente se llenó con hidrógeno y se agitó durante la noche. En todo momento TLC indicaba conversión completa. Se filtró Paladio y el solvente se removió en condiciones de vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente 50 a 100% de etil acetato en hexano para obtener el compuesto del título (1,65 g, 93%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 226 (AA estándar).

Etapas c: (4aS,6S,7S,7aR)-6-{6-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}metil)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

[0382] N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina (0,575 g, 2,55 mmolar) se disolvió en THF (24 mL) y 1,8M Fenilitio en di-n-butyl éter (2,98 mL, 5,36 mmolar) se añadió y agitó durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió lentamente una solución de (1aS, 1bR, 5aS, 6aS)-3-(4-metoxifenil)-

495

hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxine (0,634 g, 2,55 mmolar) en THF (15 mL). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 45 minutos y 23 °C durante 2 horas. En ese momento, LCMS indicaba ~70% de conversión. La reacción se frenó utilizando cloruro de amonio saturado (30 mL), extraído con etil acetato (3 x 20 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se evaporó en condiciones de vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de 50 a 100% de etil acetato en hexano para obtener el compuesto del título (0,465 g, 38%). LC/MS: $R_t = 1,77$ min, ES^+ 474 (AA estándar).

Etapas d: O-[(4aS,6S,7S,7aR)-6-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il]metil)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato

[0383] (4aS,6S,7S,7aR)-6-{6-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}metil)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (0,465 g, 0,98 mmolar) se disolvió en DCM (17 mL) bajo una atmósfera de argón y se añadió 4-(dimetilamino)-piridina (0,24 g, 1,96 mmolar) seguido de fenil clorotiocarbonato (0,204 mL, 1,47 mmolar). La mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se concentró en condiciones de vacío y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice diluyendo con un gradiente de 50 a 100% EtOAc en hexanos en una columna pretratada con 1% TEA en hexanos para obtener el compuesto del título (0,508 g, 84%). LC/MS: $R_t = 2,38$ min, ES^+ 610 (AA estándar).

Etapas e: N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-6-[(4aS,6S,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]metil}pirimidin-4-amina

[0384] O-[(4aS,6S,7S,7aR)-6-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il]-metil)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato (0,508 g, 0,83 mmolar) se disolvió en tolueno (14 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó hidruro tri-*n*-butilino (0,448 mL, 1,67 mmolar) seguido por 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,027 mg, 0,17 mmolar). La solución se calentó hasta llegar al reflujo durante 1 hora, la mezcla se enfrió, y se concentró el solvente a 30 mL y el residuo se purificó a través de una cromatografía de gel de sílice diluyendo con un gradiente de 50 a 100% EtOAc en hexanos para obtener el compuesto del título (0,280 g, 73%). LC/MS: $R_t = 1,94$ min, ES^+ 458 (AA estándar).

Etapas f: (1S,2S,4S)-4-[(6-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)-metil)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

[0385] Se disolvieron N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-6-[(4aS,6S,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]metil}pirimidin-4-amina (0,280 g, 0,61

mmolar) en THF (2 mL), agua (2 mL) y se añadieron AcOH (6 mL, 0,106 mmolar). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón por 60 hs. La mezcla se concentró en condiciones de presión reducida y el residuo fue purificado a través de una cromatografía de gel de sílice diluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para obtener el compuesto del título (0,190 g, 91%). LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 340 (AA estándar).

Etapas g: sulfamato de [(1S,2S,4S)-4-((6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)metil)-2-hidroxiciclopentil]metilo (I-33)

[0386] Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, etapa d. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,34 (s, 1H), 7,27-7,15 (m, 4H), 6,41 (bs, 1H), 5,65-5,48 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 4,1; 4,1 Hz, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,72-2,55 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 419 (AA estándar).

Ejemplo 86: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-146)

Etapas a: 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol

[0387] Se disolvió (4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldehído (2,96 g, 15,5 mmolar) en metanol (60 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,879 g, 23,2 mmolar) y la mezcla se agitó durante 1 hora. TLC indicó conversión completa. Se inactivó con agua (20 mL), el metanol se removió en condiciones de vacío y el residuo se extrajo con etil acetato (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. Se purificó el residuo utilizando cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente 0 a 100% de etil acetato en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (1,90 g, 63%). LC/MS: R_t = 0,93 min, ES^+ 194 (AA estándar).

Etapas b: 2-{4-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etanol

[0388] Se disolvió 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol (1,90 g, 9,84 mmol) en 1-butanol (97 mL) y *N,N*-Diisopropiletilamina (3,43 mL, 19,7 mmol) y se agregó (*S*)-1-Aminoindane (1,26 mL, 9,84 mmol). La solución se calentó a 130 °C durante 3 días. Se removió el solvente en condiciones de vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 100% de etil acetato en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (2,80 g, 98%). LC/MS: R_t = 1,63 min, ES^+ 290 (AA estándar).

Etapa c: 2-(2-{4-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etil)-1H-isoindola-1,3(2H)-diona

[0389] 2-{4-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etanol (2,80 g, 9,66 mmol), ftalimida (1,56 g, 10,6 mmol) y se disolvió trifenilfosfina (2,79 g, 10,6 mmol) en THF (105 mL) y se enfrió la solución a 0 °C, se agregó por goteo DIAD (2,09 mL, 10,6 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 1 hora. El solvente se removió en condiciones de vacío y el residuo se modificó utilizando cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 10 a 50% etil acetato en hexano para obtener el compuesto del título (3,50 g, 86%). LC/MS: $R_t = 2,12$ min, ES^+ 419 (AA estándar).

Etapa d: 5-(2-aminoetil)-6-cloro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]pirimidin-4-amina

[0390] Se suspendió 2-(2-{4-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}-etil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (3,50 g, 8,32 mmol) en etanol (102 mL) y se añadió hidrato de hidrazina (1,62 mL, 33,3 mmol). La mezcla se calentó hasta alcanzar el reflujo durante 1 hora. En ese momento LCMS indicó una conversión completa. La mezcla fue enfriada a 23 °C, se filtraron cristales, se evaporó el residuo en condiciones de vacío y se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 20% MeOH en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (1,20 g, 50%). LC/MS: $R_t = 1,29$ min, ES^+ 289 (AA estándar).

Etapa e: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

[0391] Se disolvieron 5-(2-aminoetil)-6-cloro-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,21 mL, 6,92 mmol) en 1,4-dioxane (19 mL) y la solución se calentó en un tubo de presión a 160 °C durante 48 horas. En ese momento, indicó una conversión completa LCMS. Se removió el solvente en condiciones de vacío y el residuo se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente 0 a 20% MeOH en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título (0,81 g, 93%). LC/MS: $R_t = 1,55$ min, ES^+ 253 (AA estándar).

Etapa f: 7-(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-metilciclopentenil-N-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

[0392] Se disolvió N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0,460 mg, 1,82 mmol) en DMF (20 mL) y se añadió NaH (60%, 0,146 g, 3,65 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 5 minutos. (1S,3S,4S)-3-{-

[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentenil metanosulfonato (0,800 g, 1,82 mmol) en DMF (10 mL) se añadió y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. La solución se enfrió a 23 °C, inactivó con solución salina saturada (20 mL), se extrajo con etil acetato (3 x 30 mL), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó en condiciones de vacío. El residuo se purificó utilizando cromatografía de gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 30% de etil acetato en hexano para obtener el compuesto del título (0,22 g, 20%). LC/MS: R_t = 7,17 min, ES^+ 596 (AA No polar: Phenominex Luna 5um C18 50 X 4.6 mm columna a 2.5 ml/min gradiente de ACN que contiene 50 a 0 % 10 mM de acetato de amonio en H₂O para 3min.)

Etapas g: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metilo
(Compuesto I-146)

[0393] El compuesto del título se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 34, Etapa c y en el Ejemplo 65, Etapa d. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,93 (s, 1H), 7,23-7,12 (m, 4H), 5,64-5,60 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 7,6; 9,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,2; 9,6 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,03-2,95 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 3H), 2,59-2,42 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 3H). LC/MS: R_t = 4,98 min, ES^+ 446 (FA largo).

Ejemplo 87: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil]piridina-4-il}amino}-2,3-dihidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-145)

[0394] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,20-8,00 (m, 2H), 7,30-6,70 (m, 5H), 4,26-4,02 (m, 3H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 2H) 2,50-2,30 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 3H), ppm. LC/MS: R_t = 0,95 min, ES^+ 449 (AA estándar).

Ejemplo 88: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]carbonil]piridina-4-il)amino]-2,3-dihidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-144)

[0395] ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 8,05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,32-7,16 (m, 4H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,64 (t, J = 7,54Hz, 1H), 4,17 (d, J = 5,09Hz, 2H), 4,09-3,80 (m, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,44-1,34(m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,35 min, ES^+ 463 (AA estándar).

Ejemplo 89: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-60)

Etapas a: 6-cloro-4,5-diaminopirimidina

[0396] Una suspensión de 5-Amino-4,6-dicloropirimidina (3 g, 0,02 mol) en amoníaco (25 mL, 7N/MeOH, 0,175 mol) se calentó a 118 °C durante la noche (bajo presión). La reacción se enfrió a 23 °C, se filtró y enjuagó con etanol para obtener 1,92 g (70%).

Etapas b: 6-cloro-8-(3-clorofenil)-9H-purine

[0397] A una mezcla de 6-Cloro-4,5-diaminopirimidina (0,70 g, 4,84 mmol) y ácido 3-clorobenzoico (0,76 g, 4,84 mmol) en el recipiente se agregó cloruro de fosforil (40,0 mL), y la mezcla resultante se agitó por 16 h a 100 °C. La mezcla de la reacción se evaporó para remover el exceso de cloruro de fosforil, y se añadió agua (20 mL) al residuo. Se filtró el precipitado y se lo purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 5 % Metanol/DCM) para obtener el compuesto del título (1,28 g, 31 %) en forma de un sólido amarillo. LC / MS : $R_t = 1,59$ min, ES^+ 265,0 (FA estándar).

Etapas c: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-amina

[0398] Se sometió a microondas 6-cloro-8-(3-clorofenil)-9H-purina (155 mg, 0,58 mmol), (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil-ciclopentanamina (200 mg, 0,56 mmol) (Ejemplo 128, Etapas a-c), y N,N-diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,17 mmol) en etanol (2,00 mL) a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en condiciones de vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (0 a 5 % Metanol/DCM) para obtener el compuesto del título (275 mg, 76 %) en forma de un sólido amarillo claro.

Etapas d: ((1S,2S,4R)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil]metanol

[0399] Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, Etapa c. LC / MS : $R_t = 2,07$ min, ES^+ 474,2 (AA estándar)

Etapas e: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-60)

[0400] El compuesto del título se preparó de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 65, Etapa d. ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J = 9,7, 7,8$ Hz), 4,17 (dd, 1H, $J = 9,7; 7,3$ Hz), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,35 (ddd, 1H, $J = 14,0; 7,6; 1,2$ Hz), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,96 (ddd, 1H, $J = 14,0; 7,0; 4,8$ Hz), 1,86 (ddd, 1H, $J = 13,0; 8,2; 3,8$ Hz). LC / MS: $R_t = 5,48$ min, ES^+ 439,1 (FA Largo)

Ejemplo 90: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,6-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-93)

300
302
JCC

[0401] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2,6-dimetoxibenzoico. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,21 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, J= 8,6 Hz), 6,78 (d, 2H, J= 8,6 Hz), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J= 9,6, 7,5 Hz), 4,17 (dd, 1H, J= 9,6; 7,3 Hz), 3,81 (s, 6H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, J= 14,0; 7,5; 1,7 Hz), 2,15 (ddd, 1H, J= 13,8; 10,3; 8,9), 1,93 (ddd, 1H, J=14,0; 6,5; 5,3 Hz), 1,84 (ddd, 1H, J= 13,8; 8,6; 3,8 Hz). LC / MS: R_t = 4,30 min, ES⁺ 465,2 (FA Longitud).

Ejemplo 91: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[2-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-6-il}amino)ciclopentil]metilo (Compuesto I-122)

[0402] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando α,α,α-ácido Trifluoro-*o*-toluico. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,26 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, J=7,0; 1,9 Hz), 7,82-7,71 (m, 3H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J= 9,8; 7,4 Hz), 4,16 (dd, 1H, J= 9,8; 7,3 Hz), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, J= 14,0; 7,5; 1,8 Hz), 2,15 (ddd, 1H, J= 13,5; 10,6; 8,8 Hz), 1,95 (ddd, 1H, J=14,0; 7,1; 5,0 Hz), 1,85 (ddd, 1H, J= 13,5; 8,6; 3,8 Hz). LC / MS: R_t = 5,17 min, ES⁺ 473,2 (FA Largo).

Ejemplo 92: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{8-(2-fenoxifenil)-9H-purin-6-il}amino)ciclopentil]metilo (Compuesto I-37)

[0403] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2-fenoxibenzoico. ¹H-NMR (400MHz, THF-d₈) δ : 8,40 (br d, 1H, J= 7,5 Hz), 8,18 (bs, 1H), 7,43-7,4 (m, 3H), 7,25-7,13 (m, 4H), 6,94 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 6,87 (br d, 1H, J= 7,5 Hz), 5,17-4,93 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, J= 9,8; 7,7 Hz), 4,13 (dd, 1H, J= 9,8; 7,3 Hz), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,87 (ddd, 1H, J= 13,3; 8,8; 4,4 Hz). LC / MS : R_t = 5,83 min, ES⁺ 497,2 (FA Largo).

Ejemplo 93: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{{8-(1-naftil)-9H-purin-6-il}amino)ciclopentil]metilo (Compuesto I-49)

[0404] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 1-naftalenocarboxílico. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,70-8,55 (bs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J= 8,3 Hz), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H, J= 7,1; 1,1 Hz), 7,61-7,52 (m, 3H), 5,01-4,80 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J= 9,5; 7,6 Hz), 4,16 (dd, 1H, J= 9,5; 7,3 Hz), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, J= 14,0; 7,6; 1,5 Hz), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,94 (ddd, 1H, J= 14,0; 7,0; 4,9 Hz), 1,84 (ddd, 1H, J= 13,1; 8,3; 3,8 Hz). LC / MS : R_t = 5,48 min, ES⁺ 455,1 (FA Largo).

Ejemplo 94: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-dibenzo[*b,d*]furan-4-il-9H-purin-6-il)-

303
51

amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-39)

[0405] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido dibenzofuran-4-carboxílico. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,25 (s, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 8,04 (d, 1H, J= 7,9 Hz), 7,74 (d, 1H, J= 8,2 Hz), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,40 (dd, 1H, J= 7,9; 7,2 Hz), 4,91-4,77 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H, J= 9,8; 7,5 Hz), 4,20 (dd, 1H, J= 9,8; 7,2 Hz), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,38 (ddd, 1H, J= 14,0; 7,8; 1,2 Hz), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,99 (ddd, 1H, J= 14,0; 6,7; 5,0 Hz), 1,89 (ddd, 1H, J= 13,0; 8,4; 3,7 Hz). LC / MS : R_t = 5,74 min, ES⁺ 495,0 (FA Largo).

Ejemplo 95: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-Bifenil-3-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-105)

[0406] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido bifenil-3-carboxílico. ¹H-NMR (400MHz, THF-d₈) δ : 12,38-12,25 (bs, 1H), 10,95-10,80 (bs, 1H), 8,38 (t, 1H, J= 1,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J= 7,3 Hz), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,55 (t, 1H, J= 7,6 Hz), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,35 (tt, 1H, J= 7,3; 1,3 Hz), 6,87 (br d, 1H, J= 6,5 Hz), 6,57-6,45 (bs, 2H), 5,15-4,90 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, J= 9,5; 7,8 Hz), 4,09 (dd, 1H, J= 9,5; 7,3 Hz), 3,95-3,85 (bs, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,94 (ddd, 1H, J= 13,1; 8,0; 4,4 Hz), 1,84 (ddd, 1H, J= 13,3; 8,8; 4,2 Hz). LC / MS : R_t = 6,17 min, ES⁺ 481,0 (FA Largo).

Ejemplo 96: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-126)

[0407] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-1-carboxílico. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,22 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J= 9,5; 7,8 Hz), 4,16 (dd, 1H, J= 9,5; 7,3 Hz), 2,93-2,83 (m, 4H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,33 (ddd, 1H, J= 13,8; 7,5; 1,8 Hz), 2,15 (ddd, 1H, J= 13,5; 10,3; 8,8 Hz), 1,94 (ddd, 1H, J= 13,8; 7,1; 4,8 Hz), 1,88-1,73 (m, 5H). LC / MS : R_t = 5,22 min, ES⁺ 459,1 (FA Largo).

Ejemplo 97: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metilo (Compuesto I-87)

[0408] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33 (Etapas a-b, e-f) y Ejemplo 65 (Etapa d) utilizando (1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentanol. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8,53-8,46 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J= 8,0 Hz), 8,01-

7,96 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H, $J = 7,3; 1,2$ Hz), 7,65-7,55 (m, 3H), 5,98-5,91 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, 1H, $J = 9,8; 7,5$ Hz), 4,20 (dd, 1H, $J = 9,8; 7,2$ Hz), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,44 (ddd, 1H, $J = 15,0; 6,7; 1,9$ Hz), 2,27 (ddd, 1H, $J = 15,0; 5,0; 4,5$ Hz), 2,20-2,13 (m, 1H). LC / MS : $R_t = 6,48$ min, $ES^+ 456,0$ (FA Largo).

Ejemplo 98: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-2-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil\}$ metilo (Compuesto I-48)

[0409] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2-bifenilcarboxílico. ^1H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,14 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, $J = 7,6; 1,1$ Hz), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 4,88-4,77 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, $J = 9,7; 7,5$ Hz), 4,15 (dd, 1H, $J = 9,7; 7,5$ Hz), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H). LC / MS : $R_t = 5,43$ min, $ES^+ 481,0$ (FA Largo).

Ejemplo 99: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[(8-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil\}$ metilo (Compuesto I-100)

[0410] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico. ^1H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,30-8,19 (m, 1H), 8,06-8,02 y 7,90-7,80 (cada bs, total 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, $J = 6,5$ Hz), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J = 9,7; 7,7$ Hz), 4,18 (dd, 1H, $J = 9,7; 7,5$ Hz), 3,15 (bs, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,86 (ddd, 1H, $J = 13,0; 8,2; 3,7$ Hz), 1,64 (bs, 3H), 1,61 (s, 3H). LC / MS : $R_t = 5,17$ min, $ES^+ 475,3$ (FA Largo).

Ejemplo 100: sulfamato de $[(1S,2S,4R)-4-[(8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil\}$ metilo (Compuesto I-64)

[0411] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 4-dimetilaminonaftaleno-1-carboxílico. ^1H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,70-8,58 (bs, 1H), 8,34-8,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,98-4,84 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J = 9,8; 7,6$ Hz), 4,17 (dd, 1H, $J = 9,8; 7,3$ Hz), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,35 (ddd, 1H, $J = 14,0; 7,6; 1,6$ Hz), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,97 (ddd, 1H, $J = 14,0; 7,0; 5,0$ Hz), 1,87 (ddd, 1H, $J = 12,5; 8,6; 3,5$ Hz). LC / MS : $R_t = 5,39$ min, $ES^+ 498,0$ (FA Largo).

Ejemplo 101: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil\}$ metilo (Compuesto I-99)

[0412] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 3-Metoxibenzoico. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8,22 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (t, J=7.9Hz, 1H), 7,07 (dd, J=2,3Hz, 8,3Hz, 1H), 4,42 (t, J=4,3Hz, 1H), 4,35 (dd, J=7,7Hz, 9,7Hz, 1H), 4,17 (dd, J=7,3Hz, 9,7Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (ddd, J=1,1Hz, 7,6Hz, 14,2Hz, 1H), 2,16 (td, 1H, J=9,4Hz, 13,3Hz), 1,96 (ddd, J=5,1Hz, J=6,9Hz, J=14,0Hz, 1H), 1,86 (ddd, J=3,8Hz, 8,5Hz, 13,1Hz, 1H). LC/MS: R_t = 1,33 min, ES⁺ 435 (AA estándar).

Ejemplo 102: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-benzil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-88)

[0413] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido Benzeneacetico. ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,35-7,21 (m, 5H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,5; 9,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 7,3; 9,8 Hz, 1H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 3,94 min, ES⁺ 419 (Aguas FA).

Ejemplo 103: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-121)

[0414] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando 1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftalenil hydroperóxido. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,26-7,03 (m, 3H), 6,93-6,83 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,47-4,28 (m, 3H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,00-2,79 (m, 2H), 2,57-2,43 (m, 1H), 2,33-2,04 (m, 4H), 1,98-1,68 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 4,30 min, ES⁺ 459 (Aguas FA).

Ejemplo 104: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[(8-[2-(dimetilamino)fenil]-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-137)

[0415] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2-Dimetilaminobenzoico. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,23 (s, 1H), 8,06-7,93 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,8; 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,3; 9,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,63-2,52 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 3,28 min, ES⁺ 448 (Aguas FA).

Ejemplo 105: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-41)

[0416] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2,3-Dihidro-1,4-benzodioxina-5-carboxílico.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 8,30-7,79 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,06-6,89 (m, 3H), 4,94-4,15 (m, 9H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,26-1,84 (m, 4H), 1,82-1,67 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 3,93 min, ES⁺ 463 (Aguas FA).

Ejemplo 106: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[2-(benziloxi)fenil]-9H-purin-6-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-68)

[0417] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2-Benziloxibenzoico. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 8,38-8,02 (m, 2H), 7,49-7,07 (m, 8H), 5,63-5,29 (m, 2H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,8; 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3; 9,8 Hz, 1H), 2,65-2,48 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,02-1,78 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 4,71 min, ES⁺ 511 (Aguas FA).

Ejemplo 107: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-ciclohexil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-128)

[0418] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido ciclohexanecarboxílico. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,16 (s, 1H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,6; 9,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3; 9,7 Hz, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 3H), 1,95-1,75 (m, 5H), 1,67-1,27 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 1,30 min, ES⁺ 411,08 (AA estándar).

Ejemplo 108: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-*tert*-butil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-131)

[0419] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido Trimetilacético. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,17 (s, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5; 9,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3; 9,8 Hz, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,35-2,30 (m, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,44 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 1,08 min, ES⁺ 385,24 (AA estándar).

Ejemplo 109: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[(8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino)-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-111)

Etapas a: 6-cloro-8-(4-clorofenil)-9H-purina

[0420] A una solución de 6-Cloro-4,5-diaminopirimidina (1 g, 0,007 molar) (Ejemplo 89, Etapa a) en 1,4-Dioxano (60 mL, 0,8 molar) se añadió 4-Clorobenzaldehído (2,2 g, 0,016 molar) cloruro Férrico (2,5 g, 0,015 molar) mezclado con 28,6 g de gel de sílice, y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió a 23 °C, se la filtró, enjuagó con 10% etanol/etil acetato y se la concentró. El residuo se disolvió en

etil acetato y se enjuagó con agua, solución salina, y se concentró. El residuo se trituró en dietil éter para obtener 272 mg (10%). LC/MS: R_t = 1,54 min, ES^+ 265 (AA estándar).

Etapas b: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-111)

[0421] Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 89 (Etapas c-d) y el Ejemplo 1, Etapa d. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,6; 9,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3; 9,7 Hz, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,35 min, ES^+ 439,29 (AA estándar).

Ejemplo 110: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-69)

[0422] Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 109 (Etapa a) utilizando benzaldehído y el Ejemplo 1 (Etapa d) seguido de desprotección TBAF del grupo TBS. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,22 (s, 1H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 3H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 405 (AA estándar).

Ejemplo 111: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-[2-(trifluorometoxi)fenil]-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil]metilo (Compuesto I-62)

[0423] Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 109 (Etapa a) y el Ejemplo 89 (Etapas c-e) utilizando 2-(Trifluorometoxi) benzaldehído. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (bs, 1H), 8,05-7,95 (m, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 2H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,5 (dd, J = 7,5; 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3; 9,5 Hz, 1H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,71 min, ES^+ 489 (Aguas AA).

Ejemplo 112: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-133)

[0424] Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 111 utilizando 2-Metoxibenzaldehído. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8,41-8,00 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,8; 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,3; 9,5 Hz, 1H), 4,05 (bs, 3H), 2,64-2,51 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,00-1,79 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 3,93 min, ES^+ 435 (Aguas FA).

509
509

508
506

Ejemplo 113: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([6-(1-naftil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil)metilo (Compuesto I-74)

Etapas a: 4-cloro-6-(1-naftil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

[0425] A una solución agitada de *N,N*-diisopropilamina (265 mL, 1,89 mmolar) en THF (3,00 mL) se agregó gota a gota 1,60 M *n*-butilitio en hexano (1,17 mL) a -78 °C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Se agregó gota a gota a esta mezcla una solución de 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (500 mg, 1,70 mmolar) en THF (5,00 mL), y la mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. Se agregó una solución de cloruro de zinc (278 mg, 2,04 mmolar) en THF (2,00 mL) gota a gota, y la mezcla resultante se retiró del baño de enfriamiento y se permitió agitar durante 1 h. A una suspensión de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (100 mg, 0,08 mmolar) en THF (2,00 mL) se agregó 1-iodonaftaleno (0,30 mL, 2,06 mmolar), y la solución amarilla resultante se agregó inmediatamente a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta 23 °C, la mezcla de reacción se inactivó agregando agua (70,0 mL) y la capa acuosa se acidificó con 1,00 M de ácido clorhídrico. Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 100 mL), y se combinaron las capas orgánicas. Se lavó la capa orgánica con sal muera, secó con MgSO₄, filtró, y evaporó al vacío. Se purificó el residuo vía cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con 30% acetato de etilo en hexanos para producir el compuesto del título (665 mg, 82%). LC / MS : R_t = 11,11 min, ES⁺ 420,0 (FA largo).

Etapas b: 4-cloro-6-(1-naftil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

[0426] A una solución de 4-cloro-6-(1-naftil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (350 mg, 0,73 mmolar) agitada en THF (2,50 mL) se agregó una solución de NaOH (205 mg, 5,13 mmolar) en metanol (1,19 mL), y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después de inactivar por adición de solución de NH₄Cl saturada (80,0 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, secaron con MgSO₄, filtradas, y evaporadas al vacío. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de etanol, y la suspensión se filtró a través de un filtro con almohadilla de vidrio. Se secó el sólido blanco a alto vacío para producir el compuesto del título (141 mg, 65 %).

Etapas c: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([6-(1-naftil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil)metilo (Compuesto I-74)

[0427] Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapas c-e). ¹H-RMN (400MHz, CD₃OD) δ : 8,31-8,25 (m, 1H), 8,16 (s,

504
505

1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H, $J = 7,0, 0,8$ Hz), 7,58-7,49 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J = 9,6, 7,5$ Hz), 4,18 (dd, 1H, $J = 9,6, 7,3$ Hz), 2,65-2,53 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, $J = 13,8, 7,5, 1,3$ Hz), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,00 (ddd, 1H, $J = 13,8, 7,0, 5,1$ Hz), 1,87 (ddd, 1H, $J = 13,0, 8,6, 4,0$ Hz). LC / MS : $R_t = 5,22$ min, ES^+ 454,1 (FA largo).

Ejemplo 114: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-fenil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-38)

[0428] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 113. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 4,02$ min, ES^+ 404 (Aguas FA).

Ejemplo 115: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7H-purin-6-il]oxi]-2-hidroxyciclopentil)metilo (Compuesto I-73)

Etapas a: 6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

[0429] Se suspendió hidruro de sodio (47 mg, 0,0012 molar) en DMF (4 mL, 0,05 molar) a 0 °C, al cual se agregó una solución de (1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentanol (0,200 g, 0,000554 molar) en 2,5 mL DMF. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos y se agregó una solución de 6-cloro-9-(tetrahidropiranyl)purina (0,265 g, 0,00111 molar) (Ejemplo 33, etapa b) en 4 mL DMF. Se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h y calentado a 23 °C durante la noche. Se inactivó la reacción al agregar NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lavó con salmuera, seco con (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 5% acetona/tolueno) para obtener 271 mg (86,8%).

Etapas b: 6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]oxi]-8-iodo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

[0430] A una solución de 6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]ciclopentil]oxi]-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (288 mg, 0,000512 molar) en THF (10 mL, 0,1 molar) se agregó N-iodosuccinimida (0,576 g, 0,00256 molar), y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. Se enfrió la reacción, inactivó por adición de $NaHSO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM (3x), lavó con agua, salmuera, secó con (Na_2SO_4), filtró y concentró. Se purificó

510
Joc

el residuo por cromatografía instantánea (0 a 10% EtOAc/hexanos) para obtener 271 mg (76,9%). Referencia: Nolsoe, J.M.J.; Gundersen, L-L.; Rise, F. *Acta Chemica Scandinavica*, **1999**, 53, 366-372.

Etapas c: 4-[6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi]-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-7-cloroquinolina

[0431] A una solución de 6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi]-8-iodo-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (258,4 mg, 0,0003752 molar) en 1,2-dimetoxietano (3,0 mL, 0,029 molar) se agregó éster pincol de ácido 7-cloroquinolin-4-borónico (0,158 g, 0,000546 molar), hidróxido de bario (0,228 g, 0,00133 molar), agua (0,5 mL, 0,03 molar) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,02 g, 0,00002 molar), y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. Se enfrió la reacción, inactivó por adición de agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x), lavó con agua, salmuera, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 30% EtOAc/hexanos) para obtener 180 mg (66,2%) mg. Referencia: Cammidge, A.N.; Crepy, K.V.L. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4377-4386.

Etapas d: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7H-purin-6-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-73)

[0432] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas d-e). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,48-4,45 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,21-2,17 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 6,12 min, ES⁺ 490,98 (AA largo).

Ejemplo 116: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(1H-indol-3-il)-7H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metilo (Compuesto I-140)

[0433] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 115 usando éster pinacol de ácido 1-(fenilsulfonil)indol-3-borónico. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,41-8,33 (m, 2H), 8,08-8,03 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 2H), 5,94-5,88 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,0, 9,8 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,17-2,140 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,78 min, ES⁺ 445,04 (AA largo).

Ejemplo 117: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-[[8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7H-purin-6-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-103)

[0434] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 115 usando N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,55-8,52 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 5,94-5,92 (m, 1H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,17 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 6,75 min, ES⁺ 499,16 (AA largo).

Example 118: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(1-bencil-1H-pirazol-4-yl)-7H-purin-6-il]-oxi]-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-129)

[0435] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 115 usando éster pinacol del ácido 1-bencilpirazol-4-borónico. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 5H), 5,90-5,85 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,72 min, ES⁺ 486,13 (AA largo).

Example 119: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-isoquinolin-4-il-7H-purin-6-il)-oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-112)

[0436] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 115 usando éster pinacol del ácido 4-isoquinolinborónico. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 5,98-5,96 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,15 min, ES⁺ 457,08 (AA largo).

Ejemplo 120: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metilo (Compuesto I-139)

Etapas a: 1-(4-bromo-1-naftil)pirrolidina

[0437] A una solución de 1,4-dibromonaftaleno (500 mg, 0,002 molar), pirrolidina (0,18 mL, 0,0021 molar), (R)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,022 g, 0,000035 molar), *tert*-butoxido de sodio (0,24 g, 0,0024 molar) en tolueno (5,00 mL, 0,0469 molar) se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,008 g, 0,000009 molar), y la mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió, inactivó al agregar agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x), lavó con agua, sal muera, secó sobre (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 25% hexanos /DCM) para obtener 400 mg (80%). Referencia: Jean, L.; Rouden, J.;

510
512
510

Maddaluno, J.; Lasne, M-C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8893-8902.

Etapas b: 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]pirrolidina

[0438] A una solución de 1-(4-bromo-1-naftil)pirrolidina (400 mg, 0,001 molar), bis(pinacolato)diboron (0,40 g, 0,0016 molar), acetato de potasio (0,43 g, 0,0043 molar) en N,N-dimetilformamida (8 mL, 0,1 molar) se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,050 g, 0,000043 molar), y la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió, inactivó al agregar agua y la mezcla se extrajo con dietil éter, lavó con agua, salmuera, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 25% DCM / hexanos) para obtener 221 mg (50%). Referencia: Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2683-2686.

Etapas c: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7H-purin-6-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-139)

[0439] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 115 usando 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]pirrolidina. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,95-5,92 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 3,5 (m, 4H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 5,0, 9,0 Hz, 2H), 2,07-2,04 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 7,35 min, ES⁺ 525,26 (AA largo).

Ejemplo 121: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il]oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-136)

Etapas a: 6-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi]-8-[(3-metilfenil)sulfanil]-9H-purina

[0440] A una solución de 3-metilbencentiol (0,55 mL, 0,0046 molar) en DMF (10 mL, 0,2 molar) se agregó hidruro de sodio (0,093 g, 0,0023 molar). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y luego se agregó 6-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi]-8-iodo-9-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-9H-purina (400 mg, 0,0006 molar) (Ejemplo 115, etapas a-b) y la solución se calentó a 150 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió, inactivó por agregado de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lavó con agua, salmuera, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 30% acetato de etilo / hexanos) para obtener 296 mg (80%) del compuesto del título.

Etapa b: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il}oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-136)

[0441] El compuesto de título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapas d-e) ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,39 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 4H), 5,84-5,82 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 6,35 min, ES⁺ 452,04 (AA largo).

Ejemplo 122: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfonil]-9H-purin-6-il}oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-101)

[0442] A una solución de sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-9H-purin-6-il}oxi)ciclopentil]metilo (13 mg, 0,000029 molar) en metanol (1,0 mL, 0,025 molar) a 0 °C se agregó una solución de Oxone® (0,0354 g, 0,0000576 molar) en agua (0,5 mL, 0,03 molar). La reacción se agitó durante 4 horas a 0 °C y luego calentó a 23 °C durante la noche. La reacción se dividió con agua y acetato de etilo:isopropanol. Las capas se separaron y la capa acuosa extraída con acetato de etilo:isopropanol. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, secaron con (Na₂SO₄), filtraron, y recolectadas al vacío. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (20% MeOH/DCM) para obtener 9 mg (60%). Referencia: Ref.: Ramani R. Ranatunge,* et Al., *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2180-2193. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 13,3 Hz, 1H), 5,91-5,86 (m, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,3, 9,6 Hz, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41-2,35 (m, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,10 min, ES⁺ 484,11 (AA estándar).

Ejemplo 123: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(9-bencil-9H-purin-6-yl)oxi]-2-hidroxyciclopentil}metilo (Compuesto I-80)

Etapa a: 5-amino-4-bencilamino-6-cloropirimidina

[0443] A una solución de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (8,4 g, 0,051 molar) en 1-butanol (50,0 mL, 0,547 molar) se agregó trietilamina (12 mL, 0,084 molar) y bencilamina (17 mL, 0,15 molar), y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, filtró y lavó con etanol. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, y concentró. El residuo se trituró en dietil éter para obtener 11,5 g (96%) de un sólido marrón claro.

Etapa b: 6- T cloro-9-bencilpurina

[0444] A una solución de 4,0 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2,3 mL) en N,N-

dimetilformamida (10,0 mL, 0,129 molar) se agregó ortoformiato de etilo (2,00 mL, 0,0120 molar) y *N*⁴-bencil-6-cloropirimidin-4,5-diamina (500 mg, 0,002 molar). La mezcla se agitó durante 3 días. La reacción se inactivó por adición de trietilamina (1,5 mL, 0,011 molar), extrajo con acetate de etilo, lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua, salmuera, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (3 a 5% MeOH/DCM) para obtener 336 g (60%). LC/MS: R_t = 1,49 min, ES⁺ 245,08 (AA estándar).

Etapas c: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(9-bencil-9H-purin-6-il)oxil]-2-hidrox ciclopentil}metilo (Compuesto I-80)

[0445] El compuesto de título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 115 (etapas a y d d). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 5H), 5,93-5,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,35 (dd, *J* = 7,5, 9,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 7,1, 9,6 Hz, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 6,04 min, ES⁺ 420,11 (AA largo).

Ejemplo 124: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-7H-purin-6-il]amino]-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-117)

[0446] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 usando el ácido carboxílico apropiado. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,29-8,20 (m, 1H), 8,05-7,81 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 0,9, 7,3 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 3H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,7, 9,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, *J* = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,75 min, ES⁺ 447,14 (AA largo).

Ejemplo 125: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-quinolin-8-il-7H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-84)

[0447] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 usando el ácido carboxílico apropiado. ¹H RMN (DMSO- *d*₆, 300 MHz) δ: 9,22-9,12 (m, 1H), 8,93-8,76 (m, 1H), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,30-8,09 (m, 2H), 7,86-7,69 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 4,81-4,70 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 4,08-3,98 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,13-1,74 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 6,00 min, ES⁺ 456,04 (AA largo).

Ejemplo 126: Sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-([8-[4-(benciloxi)fenil]-7H-purin-6-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo (Compuesto I-102)

[0448] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el

Ejemplo 89 usando el ácido carboxílico apropiado. ¹H RMN (DMSO- *d*₆, 400 MHz) δ: 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,12-1,69 (m, 4H) ppm. LC/MS: *R*_t = 7,22 min, ES⁺ 511,06 (AA largo).

Ejemplo 127: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(2,3-dimetoxifenil)-9*H*-purin-6-il]amino]-2-hidrox ciclopentil)metilo (Compuesto I-67)

[0449] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapas a-d) usando el ácido carboxílico apropiado y Ejemplo 1 (etapa d, usando HCl para la desprotección de TBS). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,30-8,23 (m, 1H), 7,87-7,61 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,90 (d, 6H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 1H) ppm. LC/MS: *R*_t = 5,92 min, ES⁺ 465 (AA largo).

Ejemplo 128: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9*H*-purin-6-il]-amino}ciclopentil)metilo (Compuesto I-46)

Etapa a: Metansulfonato de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentilo

[0450] A una solución de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentanol (2,02 g, 0,00560 molar) en CH₂Cl₂ (55,0 mL, 0,858 molar) a 0 °C se agregó trietilamina (1,8 mL, 0,013 molar) y cloruro de metansulfonilo (0,650 mL, 0,00840 molar) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y entonces calentada a 23 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó por adición de bicarbonato de sodio saturado acuoso, extrajo con DCM, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró para dar 2,66 g (100 %).

Etapa b: [((1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclopentil)metoxi]([*tert*-butil]dimetilsilano

[0451] A una solución de metansulfonato de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)ciclopentilo (2,66 g, 0,00606 molar) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL, 0,2 molar) se agregó azida sódica (1,21 g, 0,0186 molar), y la mezcla se calentó a 55 °C durante 3 hours. La reacción se enfrió a 23 °C, inactivó por agregado de agua y extrajo con Et₂O (3x), lavó con agua, salmuera, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 15% acetate de etilo /hexano) para obtener 2,13 g (91,1%).

Etapa c: (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-metil)ciclopentanamina

[0452] Una suspensión de $[(1S,2S,4R)-4\text{-azido-2-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}ciclopentil\text{-metoxi}]\{tert\text{-butil(dimetil)silano}\}$ (2,13 g, 0,00552 molar) y 10% Pd/C (0,27 g, 0,00026 molar) en EtOAc (45,0 mL, 0,461 molar) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró la mezcla a través de celite con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener 1,83 g (92,1%) del compuesto del título.

Etapa d: Bencil-[(1R,3S,4S)-3-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil]ciclopentil]carbarnato

[0453] A una solución de $(1R,3S,4S)\text{-3-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{-4-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentanamina}$ (0,098 g, 0,00027 molar) en cloruro de metileno (2,0 mL, 0,031 molar) a 0 °C se agregó trietilamina (0,076 mL, 0,00054 molar) y cloroformiato de bencilo (0,044 mL, 0,00031 molar). La reacción se calentó a 23 °C durante la noche. La reacción se inactivó por adición de agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3x). Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, secaron con (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 8% EtOAc/hexanos) para obtener 73 mg (54%).

Etapa e: Bencil-[(1R,3S,4S)-3-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil]ciclopentil]metilcarbarnato

[0454] A una solución de bencil- $[(1R,3S,4S)\text{-3-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{-4-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}]\text{carbarnato}$ (0,073 g, 0,00015 molar) en N,N-dimetilformamida (2 mL, 0,02 molar) se agregó hidruro de sodio (0,028 g, 0,0012 molar). La suspensión se agitó durante 10 minutos y se agregó yoduro de metilo (0,023 mL, 0,00037 molar) (purificó sobre alúmina) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó por adición de cloruro de amonio saturado acuoso y la mezcla se extrajo con acetate de etilo, lavó con salmuera, secó con (Na₂SO₄), filtró y concentró.

Etapa f: $(1R,3S,4S)\text{-3-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{-4-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}\text{-N-metilciclopentanamina}$

[0455] Una suspensión de bencil- $[(1R,3S,4S)\text{-3-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{-4-}\{[tert\text{-butil(dimetil)silil]oxi}\}\text{metil}]\text{ciclopentil}]\text{metilcarbarnato}$ (0,394 g, 0,000776 molar) y 10% Pd/C (0,04 g, 0,00004 molar) en etanol (5,0 mL) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró a través de celite con etanol. El filtrado se concentró para obtener 0,290 g (99%).

Etapa g: Sulfamato de $((1S,2S,4R)\text{-2-hidroxi-4-}\{metil[8\text{-(1-naftil)-9H-purin-6-il]}\text{-amino}\}ciclopentil)\text{metil}$ (Compuesto I-46)

[0456] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el

517
517

Ejemplo 89 (etapas c- d) y Ejemplo 1 (Etapa d, usando HCl para desprotección de TBS). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 3H), 6,58-6,44 (m, 1H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,8, 9,7$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,20-1,97 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,49$ min, ES^- 467,16 (AA estándar).

Ejemplo 129: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[[8-(2-metilfenil)-9H-purin-6-il]-amino]ciclopentil)metilo (Compuesto I-107)

[0457] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 usando el ácido carboxílico apropiado. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 7,5, 9,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,27$ min, ES^+ 419,20 (AA estándar).

Ejemplo 130: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-123)

Etapa a: 6-cloro-9-metil-8-fenil-9H-purina

[0458] A una solución of 6-cloro-8-fenil-7H-purina (0,200 g, 0,000867 molar) (Ejemplo 109, etapa a) en DMF (8,0 mL, 0,10 molar) se agregó hidruro de sodio (0,025 g, 0,0010 molar). La mezcla se agitó durante 20 minutos y a esta se agregó yoduro de metilo (0,065 mL, 0,0010 molar) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó por adición de NH_4Cl saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lavó con agua, salmuera, secó con (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (3 a 10% acetona / tolueno) para obtener 145 mg (68%).

Etapa b: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]-9-metil-8-fenil-9H-purin-6-amina

[0459] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapa c).

Etapa c: N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]-N,9-dimetil-8-fenil-9H-purin-6-amina

[0460] A una solución de N-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]ciclopentil]-9-metil-8-fenil-9H-purin-6-amina (200 mg, 0,0004 molar) en N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,1 molar) se agregó hidruro de sodio (0,112 g, 0,00280 molar). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a esta se agregó yoduro de metilo (0,05 mL, 0,0008 molar) y la mezcla se agitó durante la noche. La Reacción se

inactivó por adición de NH_4Cl saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lavó con agua, salmuera, secó con (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH / DCM) para obtener 200 mg (100%).

Etapas d: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-123)

[0461] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapas d-e). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,24 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 3H), 6,44-6,36 (m, 1H), 4,40-4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, $J = 7,7, 9,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,16-1,92 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,41$ min, ES^+ 433 (AA estándar).

Ejemplo 131: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-130)

[0462] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 130 (etapa a) y el Ejemplo 89 (etapas c-e). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,28 (s, 1H), 7,82-7,80 (m, 2H), 7,60-7,58 (m, 3H), 4,87-4,86 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,59-2,54 (m, 1H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,30$ min, ES^- 417 (AA estándar).

Ejemplo 132: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(7-metil-8-fenil-7H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-36)

Etapas a: N-(4,6-dicloropirimidin-5-il)benzamida

[0463] Una mezcla de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1,15 g, 0,00701 molar) y cloruro de benzoilo (1,0 mL, 0,0086 molar) se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió y el residuo se trituró con dietil éter, filtró y recolectó para obtener 1,6 g (85%).

Etapas b: N-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-N-metilbenzamida

[0464] A una solución de N-(4,6-dicloropirimidin-5-il)benzamida (3,0 g, 0,011 molar) en tetrahidrofurano (70 mL, 0,9 mol) se agregó carbonato de cesio (9,8 g, 0,030 molar). La suspensión se agitó durante 5 minutos y a esta se agregó yoduro de metilo (1,4 mL, 0,022 molar) (purificó con óxido de aluminio). Después de agitar durante 1 hora, se agregaron carbonato de cesio (5,0 g, 0,015 molar) y yoduro de metilo (0,70 mL, 0,011 molar) (purificó en alumina). La reacción se agitó durante 2 hours, inactivó por adición de NH_4Cl saturado acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lavó con agua, salmuera, seco con (Na_2SO_4), filtró, concentró y triturado en dietil éter para obtener

219
217
516
512

2,54 g (80%).

Etapas c: N-(4-amino-6-cloropirimidin-5-il)-N-metilbenzamida

[0465] A una solución de N-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (0,455 g, 0,00161 molar) en 1-butanol (5 mL, 0,05 molar) se agregó hidróxido de amonio (0,50 mL, 0,013 molar) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Se agregó hidróxido de amonio (1,0 mL, 0,026 molar) a la reacción y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h, enfriada, extraída con una mezcla de acetato de etilo:isopropanol, lavada con bicarbonato de sodio saturado acuoso, salmuera, secada con (Na₂SO₄), filtrada, concentrada y triturada en dietil éter para obtener 284 mg (67,1%).

Etapas d: 6-cloro-7-metil-8-fenil-7H-purina

[0466] Una suspensión de N-(4-amino-6-cloropirimidin-5-il)-N-metilbenzamida (0,285 g, 0,00108 molar) en cloruro de fosforilo (8 mL, 0,08 mol) se calentó a 115 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, concentró y trituró en dietil éter para obtener 224 mg (84,4%) de un sólido amarillo. LC/MS: R_t = 1,30 min, ES⁺ 245,08 (AA estándar).

Etapas e: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(7-metil-8-fenil-7H-purin-6-il)-amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-36)

[0467] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapas c-e). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,32 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 3H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,8, 9,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 9,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,12 min, ES⁺ 419,13 (AA estándar).

Ejemplo 133: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxyciclopentil)metilo (Compuesto I-34)

[0468] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapas a, c-d), el Ejemplo 109 (etapa a), y el Ejemplo 1 (etapa d, usando TBAF para la desprotección de grupos TBS). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,25 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 4,42-4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,7, 9,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,5, 9,6 Hz, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 4,35 min, ES⁺ 439 (FA largo).

Ejemplo 134: Sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)-oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-63)

Etapas a: 9-bencil-6-[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi-8-fenil-9H-purina

520
515
512
518

[0469] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 123 (etapa a), el Ejemplo 109 (etapa a), y el Ejemplo 115 (etapa a).

Etapa b: {{(1S,2S,4R)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)-oxi]ciclopentil}metanol

[0470] Una suspensión de 9-bencil-6-[[[(1R,3S,4S)-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]ciclopentil]oxi]-8-fenil-9H-purina (0,161 g, 0,000249 molar), 10% Pd/C (0,04 g, 0,000004 mol) y ácido fórmico (0,1 mL, 0,003 molar) en metanol (11,0 mL, 0,272 molar) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se agregó ácido fórmico (0,2 mL, 0,005 molar) y 10% Pd/C (0,04 g, 0,00004 molar) a la reacción y agitó durante 24 h. Se agregó 10% Pd/C (0,060 g, 0,000056 molar) y ácido fórmico (0,2 mL, 0,005 molatr) a la reacción y se agitó 24 h adicionales. La reacción se purgó con nitrógeno y se filtró la mezcla a través de celite con DCM. El filtrado se concentró, purificó por cromatografía instantánea (30 a 50% acetato de etilo/hexano) para obtener 30 mg (27%). LC/MS: $R_t = 2,08$ min, ES^+ 441,18 (AA estándar).

Etapa c: Sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)-oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-63)

[0471] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapa e). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,47 (s, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 3H), 5,94-5,90 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,5, 9,6$ Hz, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,15$ min, ES^+ 406,11 (AA estándar).

Ejemplo 135: Sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-90)

Etapa a: 7-cloro-2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidina

[0472] Una mezcla de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1,05 g, 0,00640 molar) y cloruro de benzoilo (0,89 mL, 0,0077 molar) se sometieron a radiación de microonda (100 °C) durante 2 hours. La reacción se enfrió y el residuo se trituró con dietil éter, filtró y recolectó para obtener 1,15 g (77,5%) de un sólido amarillo. LC/MS: $R_t = 1,84$ min, ES^+ 232,19 (AA estándar).

Etapa c: Sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-90)

[0473] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (etapa c-d) y Ejemplo 1 (etapa d, usando TBAF para la desprotección del grupo TBS). ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,28 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 3H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, $J = 7,8, 9,5$ Hz, 1H), 4,17 (dd,

SA
SIC

$J = 7,3, 9,6 \text{ Hz, } 1\text{H}), 2,64\text{-}2,55 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,35\text{-}2,27 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,18\text{-}2,09 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,01\text{-}1,95 \text{ (m, } 1\text{H}), 1,89\text{-}1,83 \text{ (m, } 1\text{H}) \text{ ppm. LC/MS: } R_t = 1,44 \text{ min, ES}^+ 406,31 \text{ (AA estándar).}$

Ejemplo 136: Preparación de enzima

[0474] Todos los números de acceso de proteínas de la presente se refieren a la base de datos Entrez Protein mantenida por National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

Generación de enzimas E1

[0475] Siguiendo las instrucciones del fabricante, se generó baculovirus con el Sistema de Expresión Bac-to-Bac (Invitrogen) para las siguientes proteínas: NAE α sin etiquetar (APPBP1; NP_003896.1), NAE β etiquetada en His Terminal-N (UBE1C; NP_003959.3), SAE α sin etiquetar (SAE1; NP_005491.1), SAE β etiquetada en His Terminal-N (UBA2; NP_005490.1), murina UAE etiquetada en His Terminal-N (UBE1X; NP_033483). Los complejos NAE α /His-NAE β y SAE α /His-SAE β se generaron por co-infección de células Sf9, que se cosecharon después de 48 hours. His-mUAE se generó por infección simple de células Sf9 y cosechado después de 72 horas. La proteínas expresadas se purificaron por cromatografía por afinidad (Ni-NTA agarose, Qiagen) usando buffers estándares.

Generación of enzima E2

[0476] Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) se subclonaron en pGEX (Pharmacia) y expresados como proteínas de fusión etiquetadas en GST en el terminal N en E. coli. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía convencional de afinidad usando buffers estándares.

Generación de proteínas Ubl

[0477] Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) y Ubiquitina (con codones optimizados) se subclonaron en pFLAG-2 (Sigma) y expresadas como proteínas de fusión etiquetados en Flag de Terminal N en E. coli. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía convencional usando buffers estándares.

Ejemplo 137: Ensayos de enzima E1.

Ensayo HTRF de la enzima activadora de Nedd8 (NAE).

[0478] La reacción enzimática NAE totalizó 50 μL y contenía 50 mM HEPES (pH 7,5), 0,05% BSA, 5 mM MgCl_2 , 20 μM ATP, 250 μM GSH, 0,01 μM Ubc12-GST, 0,075 μM Nedd8-Flag y 0,20 nM de enzima NAE humana recombinante. La mezcla de reacción enzimática, con y sin inhibidor compuesto, se incubó a temperatura ambiente 24 °C durante 105 minutos en una placa de 384 cavidades antes de terminar con 25 μL de buffer parar/detección (0,1M HEPES pH 7,5, 0,05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM

520
522
574
570

KF, 0,53 nM de anticuerpo anti FLAG M2 monoclonal etiquetado Europio-Encriptado (CisBio International) y 8,125 µg/mL anticuerpo de alofococianina anti GST de cabra PHYCOLINK (XL-APC) (Prozyme)). Después de incubar durante 1 hora a 24 °C, se realizó la cuantificación de FRET en el Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices).

[0479] Se probaron los compuestos I-1 to I-153 en este ensayo. Compounds I-1, I-2, I-3, I-5, I-6, I-8 a I-12, I-14, I-15, I-17, I-18, I-19, I-21, I-24 a I-27, I-29, I-32, I-34, I-37 a I-43, I-45, I-46, I-47, I-49, I-55, I-56, I-60, I-62 a I-65, I-67, I-68, I-69, I-71, I-73, I-74, I-82, I-83, I-84, I-87, I-88, I-90, I-93, I-99, I-100, I-101, I-102, I-103m, I-105 a I-109, I-111, I-112, I-115, I-117, I-118, I-121, I-122, I-124, I-125, I-126, I-128 a I-131, I-133, I-134, I-136, I-137, I-139, I-140, I-142, I-143, I-146, I-147, I-150, I-151, y I-153 exhibieron valores de IC₅₀ menor o igual que 500 nM en este ensayo. Los compuestos I-4, I-7, I-16, I-28, I-33, I-35, I-36, I-48, I-53, I-54, I-59, I-66, I-77, I-79, I-80, I-81, I-86, I-92, I-94, I-96, I-98, I-110, I-113, I-114, I-119, I-120, I-123, I-127, I-132, I-138, I-141, I-148, I-149, y I-152 exhibieron valores de IC₅₀ mayores que 500 nM y menores que 10 µM en este ensayo. Los compuestos I-13, I-20, I-22, I-23, I-30, I-31, I-58, I-61, I-76, I-85, I-89, I-97, I-144, y I-145 exhibieron valores de IC₅₀ mayores que 10 µM en este ensayo.

Ensayos HTRF de enzimas activadoras de Sumo (SAE).

[0480] La reacción enzimática de SAE se llevó a cabo como se indicó anteriormente para NAE excepto que Ubc12-GST y Nedd8-Flag se reemplazaron por 0,01 µM Ubc9-GST y 0,125 µM Sumo-Flag respectivamente y la concentración de ATP era de 0,5 µM. La fuente de la enzima era SAE humana recombinante (0,11 nM).

Ensayos HTRF de enzima activadora de ubiquitina (UAE).

[0481] La reacción enzimática de UAE se llevó a cabo como se indicó anteriormente para NAE excepto que Ubc12-GST y Nedd8-Flag se reemplazaron por 0,005 µM Ubc2-GST y 0,125 µM Ubiquitin-Flag respectivamente y la concentración de ATP era 0,1 µM. La fuente de la enzima era UAE recombinante de ratón (0,3 nM).

Ejemplo 138: Ensayos celulares

Ensayos anti proliferantes (WST)

[0482] Calu-6 (2400/cavidad) u otras células tumorales en 80 µL de medio de cultivo de células apropiadas (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementadas con 10% suero de feto bovino (Invitrogen) se sembró en cavidades de una placa de cultivo de células de 96 cavidades e incubadas durante 24 horas en una incubadora de cultivo de tejidos. Inhibidores compuestos se agregaron en 20 µL de medio de cultivo a las cavidades y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. 10% la concentración final del

58x
523
72)

reactivo WST-1 (Roche) se agregó a cada cavidad e incubada durante 3,5 horas (para Calu6) a 37 °C. La densidad óptica para cada cavidad se leyó a 450nm usando un espectrofotómetro (Molecular Devices). El porcentaje de inhibición se calculó usando los valores de un control de DMSO control fijado en 100% de viabilidad.

Ensayos de anti proliferación (ATPLite)

[0483] Calu-6 (1500 células/cavidad) u otras células tumorales se sembraron en 72 $\square$ L de medio de cultivo de células apropiadas (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementadas con 10% suero de feto bovino (Invitrogen) en cavidades de una placa de cultivo de 384 cavidades para células revestidas con poli-D-Lisina. Inhibidores compuestos se agregaron en 8 μ L 10%DMSO/PBS a las cavidades y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se aspiró el medio de cultivo celular, dejando 25 μ L en cada cavidad. Se agregó 25 $\square$ L del reactivo ATPLite 1step TM (Perkin Elmer) a cada cavidad. La luminiscencia en cada cavidad se leyó usando LeadSeeker Microplate Reader (Molecular Devices). El pocentaje de inhibición se calculó usando los valores de un control de DMSO fijado en 100% viabilidad.

Ejemplo 139: Ensayos in vivo

Modelo de eficacia tumoral in vivo

[0484] Calu6 (5×10^6 células), HCT116 (2×10^6 células) u otras células tumorales en 100 $\square$ L en solución salina bufferada por fosfato se inyectaron ascépticamente en el espacio subcutáneo en la pata dorsal derecha de ratones hembra desnudas Ncr (edad 5-8 semanas, Charles River) usando una aguja con calibre 26. Comenzando el día 7 después de la inoculación, se midieron los tumores dos veces por semana usando un calibrador de vernier. Se calculó el volumen de los tumores usando procedimientos estándar ($0,5 \times (\text{longitud} \times \text{ancho}^2)$). Cuando los tumores alcanzaron el volumen de aproximadamente 200mm^3 se colocaron los ratones aleatoriamente en grupos e inyectados endovenosamente en la vena de la cola con el inhibidor compuesto (100 μ L) a diversas dosis y programaciones. Alternativamente, el inhibidor compuesto puede ser ingresado al ratón por inyección intraperitoneal o subcutánea o administración oral. Todo el grupo de control recibió solo el vehículo. El tamaño del tumor y peso corporal se midió dos veces por semana y el estudio terminó cuando los tumores de control alcanzaron aproximadamente 2000 mm^3 .

[0485] La literatura de patentes y la científica a la que se hace referencia en la presente establecen conocimientos que están disponibles para los hábiles en el arte. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por uno de

habilidad media en el arte al cual pertenece esta invención. Las patentes emitidas, solicitudes y referencias que se citan en la presente están por lo tanto incorporadas como referencia con el mismo alcance como si cada una estuviera indicada específicamente e individualmente como referencia. En el caso de inconsistencias, la presente revelación, incluyendo definiciones, que serán el control.

[0486] Mientras que un número de formas de realización de la presente invención han sido descritas, es obvio que los ejemplos básicos proporcionados puede ser alterados para representar otras formas de realización, que utilizan los compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto se apreciará que el alcance de esta invención ha sido representado en la presente por medio de ejemplos y no tiene por intención estar limitada por formas de realización específicas, se define realmente por las reivindicaciones adjuntas.



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
PATIÑO LEYVA LUIS
Apoderado(a) y/o Representante de
MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 22669
	Solicitud internacional	PCT/US2007/017463
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	9981
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, ¹⁸

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

jfernand