CSA295629
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

PROPIEDAD INDUSTRIAL

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-22689

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: **COMPUESTOS DE HETEROARILO ÚTILES COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DE ACTIVACIÓN E1**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 213/82, A61K 31/505, A61P 35/00**

71. SOLICITANTE: **MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.**

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

74. APODERADO: **DR. LUIS PATIÑO LEYVA**

22. BOGOTA, D.C., - 5 MAR. 2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-022669- -00000-0000
Fecha: 2009-03-05 14:15:57 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 279

cación

FORMULARIO UNICO DE S... DE PATENTES
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

① [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

② SOLICITANTE (71)

Nombre: MILLENIUM PHARMACEUTICALS, INC.
Dirección: 40 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Nacionalidad o Domicilio: Cambridge, Massachusetts, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Número Cual

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: DR. LUIS PATIÑO LEYVA
Dirección: CALLE 94A No. 7A-09
Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706
E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ] Cual
Número 2.930.616 TPA 2.698

④ INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO No. 1

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/017463 Fecha 06/08/2007
Publicación Internacional No. WO 2008/019124 A1 Fecha 14/02/2008

⑥ Título (54) COMPUESTOS DE HETEROARILO UTILES COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DE ACTIVACION E1

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 213/82, A61K 31/505, A61P 35/00

⑧ Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	08/08/2006	60/836.158

⑨ Comprobantes de pago Nos. 09-14.521 y 09-14.522 Fecha Febrero 23 de 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario, Extracto para la publicación, Forma PCT/IB/304, Forma PCT/IB/306**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

- 5 MAR. 2009

NOMBRE: **LUIS PATIÑO LEYVA**

FIRMA:

C.C. No. 2.930.616 Bogotá - TPA 2.698 C.S.J.

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

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **CHRISTOPHER, F. CLAIBORNE**
   23 Sparks Street
   Cambridge, MA 02138
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. **STEPHEN CRITCHLEY**
   20 Carter Road
   Braintree, MA 02184
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

3. **STEVEN, P. LANGSTON**
   164 Mill Road
   N. Andover, MA 01845
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

4. **EDWARD, J. OLHAVA**
   19 Jay Street
   Cambridge, MA 02139
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5. **STEPHANE PELUSO**
   97 Josephine Avenue # 2
   Somerville, MA 02144
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6. **GABRIEL, S. WEATHERHEAD**
   57ª Ocean Avenue
   Salem, MA 01970
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

7. **STEPAN VYSKOCIL**
   24 Hovey Street
   Watertown, MA 02472
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

8. **IRACHE VISIERS**
   57B Park Street
   Arlington, MA 02474
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

9. **HIROTAKE MIZUTANI**
   31 Rice Street # 2
   Cambridge, MA 01240
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

10. **COURTNEY CULLIS**
    122 Springs Road
    Bedford, MA 01730
    ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 14,521
FECHA : FEBRERO 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-022669- -00000-0000
Fecha: 2009-03-05 14:15:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 279

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81241473	23/02/2009	1,584,100.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
			TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 14,522
FECHA : FEBRERO 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-022669- -00000-0000
Fecha: 2009-03-05 14:15:57 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 279

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81241473	23/02/2009	1,584,100.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
16	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

MP103-043 F RN-Con

G.HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

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

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

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

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

Millennium Pharmaceuticals, Inc.

BY: Ian R. Silverman

Ian R. Silverman, Associate General Counsel

G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA

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

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

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

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

Firmado en el de de .

Notaria Quince del Circulo de Bogotá. Como Notario Quince hago constar que ésta copia coincide con Documento Original presentado para su Autenticación.
10 FEB. 2009
ALBA ELSA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ENCARGADA

CERTIFICATION
COMPANIES

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

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

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

Diana E. Gentile

DIANA E. GENTILE
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Oct 2006

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

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

Firmado en el de de .

Notaría Quince del Círculo de Bogotá de Bogotá. Como Notario Quince hago constar que ésta copia coincide con Documento Original presentado para su Autenticación.

10 FEB. 2009

ALBA ELSA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ENCARGADA

CERTIFICATION
COMPANIES

The undersigned Diana E. Gentile certifies: that the preceding signature(s) reading Ian R. Silverman is (are) authentic; that the signer(s) at present fill(s) the position of Assistant General Counsel of Millenium Pharmaceuticals, Inc., that he (they) is (are) empowered to grant this power; and that said company exists, accomplishes its social object and is organized in Cambridge, MA in accordance with the Laws of Delaware
All the foregoing facts are known to me due to my having examined the respective documents to which I attest.

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

Diana E. Gentile

DIANA E. GENTILE
Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires Oct 2006

CERTIFICACIÓN
SOCIEDADES

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

Firmado en el de de .

Notaría Quince del Círculo de Santafé de Bogotá. Como Notario Quince hago constar que ésta copia coincide con Documento Original presentado para su Autenticación.

10 FEB. 2009

ALBA LESA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ENCARGADA

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
   United States of America
2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
6. the 12TH day of DECEMBER 2005
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 149773
9. Seal/Stamp:

86—P0138

10. Signature

Notaria Quince del Circulo de Bogotá de Bogotá. Como Notario Quince hago constar que ésta copia coincide con el Documento Original presentado para Autenticación.
10 FEB. 2009
ALDA ELSA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ENCARGADA

Patricia Elwood
Patricia Elwood (Interim)

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

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

CERTIFICO MEDIANTE LA PRESENTE QUE
ESTE ES EL DOCUMENTO ORIGINAL

SAMI SWANEK 12.8.05

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

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

Notaría Quince del Círculo de Bogotá
Notaría Quince del Círculo de Bogotá. Como Notario Quince hago constar que ésta copia coincide con Documento Original presentado para su Autenticación.
10 FEB. 2009
OLGA LESA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ENCARGADA

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

APOSTILLA

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

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

CERTIFICADO

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

M. Méndez S.
JOSE MIGUEL MENDEZ
Traductor Oficial
Res. 911 de Mayo

Notaría Quince del Circulo de Santafé de Bogotá. Como Notario Quince hago constar que ésta copia coincide con Documento Original presentado para su Autenticación.
10 FEB. 2009
ALBA ELSA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ENCARGADA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2007 SEP 20 P 12:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

899257

José Mendez

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Notaría Quince del Círculo de Bogotá
de Bogotá. Como Notario Quince hago
constar que ésta copia coincide con
su Autenticación.
Documento Original presentado para

10 FEB. 2009

ALBA ELSA CORTES RAMOS
NOTARIA QUINCE ESCARGADA

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 February 2008 (14.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/019124 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 213/82 (2006.01) *C07D 473/32* (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/017463

(22) International Filing Date: 6 August 2007 (06.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/836,158 8 August 2006 (08.08.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 40 Landsdowbe Street, Cambridge, MA 02139 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CLAIBORNE, Christopher, F.** [US/US]; 23 Sparks Street, Cambridge, MA 02138 (US). **CRITCHLEY, Stephen** [GB/US]; 20 Carter Road, Braintree, MA 02184 (US). **LANGSTON, Steven, P.** [GB/US]; 164 Mill Road, N. Andover, MA 01845 (US). **OLHAVA, Edward, J.** [US/US]; 19 Jay Street, Cambridge, MA 02139 (US). **PELUSO, Stephane** [FR/US]; 97 Josephine Avenue #2, Somerville, MA 02144 (US). **WEATHERHEAD, Gabriel, S.** [US/US]; 57a Ocean Avenue, Salem, MA 01970 (US). **VYSKOCIL, Stepan** [CZ/US]; 24 Hovey Street, Watertown, MA 02472 (US). **VISIERS, Irache** [US/US]; 57B Park Street, Arlington, MA 02474 (US). **MIZUTANI, Hiro** [JP/US]; 31 Rice Street #2, Cambridge, MA 01240 (US). **CULLIS, Courtney** [US/US]; 122 Springs Road, Bedford, MA 01730 (US).

(74) Agents: **KLUNDER, Janice, M.** et al.; Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139 (US).

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

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

Published:
— *with international search report*

(54) Title: HETEROARYL COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF E1 ACTIVATING ENZYMES

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

WO 2008/019124 A1

HETEROARYL COMPOUNDS USEFUL AS INHIBITORS OF E1 ACTIVATING ENZYMES

Priority Claim

[001] This application claims priority from U.S. Provisional Patent Application Serial No. 60/836,158, filed on August 8, 2006, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

Field of the Invention

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

Background of the Invention

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

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

[005] The biological consequence of ubl modification depends on the target in question. Ubiquitin is the best characterized of the ubls and a consequence of modification by ubiquitination is the degradation of poly-ubiquitinated proteins by the 26S proteasome. Ubiquitin is conjugated to its target proteins through an enzymatic cascade involving its specific E1 activating enzyme, Uba1 (ubiquitin activating enzyme, UAE), a conjugating

enzyme from the family of E2s, and a ubiquitin ligase from either the RING or HECT classes of E3s. See, Huang *et al.*, *Oncogene*, 23:1958-71 (2004). Target specificity is controlled by the particular combination of E2 and E3 protein, with >40 E2s and >100 E3s being known at present. In addition to ubiquitin, there are at least 10 ubiquitin-like proteins, each believed to be activated by a specific E1 activating enzyme and processed through similar but distinct downstream conjugation pathways. Other ubls for which E1 activating enzymes have been identified include Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) and the SUMO family (Aos1-Uba2).

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

[007] A particular pathway of importance which is regulated via E1 activating enzyme activities is the ubiquitin-proteasome pathway (UPP). As discussed above, the enzymes UAE and NAE regulate the UPP at two different steps in the ubiquitination cascade. UAE activates ubiquitin in the first step of the cascade, while NAE, via activation of Nedd8, is responsible for the activation of the cullin based ligases, which in turn are required for the final transfer of ubiquitin to certain target proteins A functional UPP pathway is required for normal cell maintenance. The UPP plays a central role in the turnover of many key regulatory proteins involved in transcription, cell cycle progression and apoptosis, all of which are important in disease states, including tumor cells. See, *e.g.*,

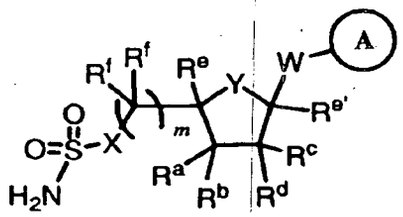
King *et al., Science* 274: 1652-1659 (1996); Vorhees *et al., Clin. Cancer Res.*, 9: 6316-6325 (2003); and Adams *et al., Nat. Rev. Cancer*, 4: 349-360 (2004). Proliferating cells are particularly sensitive to inhibition of the UPP. See, Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: 855-860 (1977). The role of the UPP pathway in oncogenesis has led to the investigation of proteasome inhibition as a potential anticancer therapy. For example, modulation of the UPP pathway by inhibition of the 26S proteasome by VELCADE® (bortezomib) has proven to be an effective treatment in certain cancers and is approved for the treatment of multiple myeloma and mantle cell lymphoma patients who have received at least one prior therapy. Examples of proteins whose levels are controlled by cullin-based ubiquitin ligases which are downstream of NAE and UAE activity include the CDK inhibitor $p27^{Kip1}$ and the inhibitor of NFκB, IκB. See, Podust *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 4579-4584 (2000), and Read *et al., Mol. Cell Biol.*, 20: 2326-2333 (2000). Inhibition of the degradation of p27 is expected to block the progression of cells through the G1 and S phases of the cell cycle. Interfering with the degradation of IκB should prevent the nuclear localization of NF-κB, transcription of various NF-κB-dependent genes associated with the malignant phenotype, and resistance to standard cytotoxic therapies. Additionally, NF-κB plays a key role in the expression of a number of pro-inflammatory mediators, implicating a role for such inhibitors in inflammatory diseases. Furthermore, inhibition of UPP has been implicated as a useful target for additional therapeutics, such as inflammatory disorders, including, *e.g.*, rheumatoid arthritis, asthma, multiple sclerosis, psoriasis and reperfusion injury; neurodegenerative disorders, including *e.g.*, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, triplet repeat disorders; neuropathic pain; ischemic disorders, *e.g.*, stroke, infarction, kidney disorders; and cachexia. See, *e.g.*, Elliott and Ross, *Am. J. Clin. Pathol.*, 116:637-46 (2001); Elliott *et al., J. Mol. Med.*, 81:235-45 (2003); Tarlac and Storey, *J. Neurosci. Res.* 74: 406-416 (2003); Mori *et al., Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 31: 53-61 (2005); Manning, *Curr. Pain Headache Rep.*, 8: 192-8 (2004); Dawson and Dawson, *Science*, 302: 819-822 (2003); Kukan, *J. Physiol. Pharmacol.*, 55: 3-15 (2004); Wojcik and DiNapoli, *Stroke*, 35:1506-18 (2004); Lazarus *et al., Am J Physiol.*, 27:E332-41 (1999).

[008] Targeting E1 activating enzymes provides a unique opportunity to interfere with a variety of biochemical pathways important for maintaining the integrity of cell division and cell signaling. E1 activating enzymes function at the first step of ubl conjugation pathways; thus, inhibition of an E1 activating enzyme will specifically modulate the downstream biological consequences of the ubl modification. As such, inhibition of these activating enzymes, and the resultant inhibition of downstream effects of

ubl-conjugation, represents a method of interfering with the integrity of cell division, cell signaling, and several aspects of cellular physiology which are important for disease mechanisms. Thus, E1 enzymes such as UAE, NAE, and SAE, as regulators of diverse cellular functions, are potentially important therapeutic targets for the identification of novel approaches to treatment of diseases and disorders.

Description of the Invention

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



(*I*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ring **A** is a 6-membered nitrogen-containing heteroaryl ring, optionally fused to a 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, cycloaliphatic or heterocyclic ring, wherein either or both rings is optionally substituted and one ring nitrogen atom is optionally oxidized;

W is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CH(R^1)-$, $-CF(R^1)-$, $-NH-$, $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S-$, or $-NHC(O)-$;

R^1 is C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic; or R^1 is a C_{2-4} alkylene chain that is attached to a ring position on Ring **A** to form a 5-, 6-, or 7-membered fused ring, wherein the alkylene chain optionally is substituted with C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, =O, -CN, or $-C(O)N(R^4)_2$;

X is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, or $-O-$;

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

R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or

a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^a and R^c together form a bond;

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

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

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

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

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

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; or two R^f taken together form =O; or two R^f, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^m is hydrogen, fluoro, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or R^m and R^n together form =O or $=C(R^5)_2$; or R^m and R^e, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^m and $R^{e'}$, taken together with the intervening carbon atoms, form a

fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^n is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or R^m and R^n together form =O or $=C(R^5)_2$;

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

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

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

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

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

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

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

m is 1, 2, or 3.

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

[011] As used herein, the term "E1," "E1 enzyme," or "E1 activating enzyme" refers to any one of a family of related ATP-dependent activating enzymes involved in activating or promoting ubiquitin or ubiquitin-like (collectively "ubl") conjugation to target molecules.

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

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

[013] In some embodiments, such inhibition is selective, *i.e.*, the E1 enzyme inhibitor reduces the ability of one or more E1 enzymes (*e.g.*, NAE, UAE, or SAE) to promote ubl conjugation to substrate peptide or protein at a concentration that is lower, preferably at least 2-fold, 5-fold, 10-fold, 50-fold, or 100-fold lower, than the concentration of the inhibitor that is required to produce another, unrelated biological effect. In some such embodiments, the E1 enzyme inhibitor reduces the activity of one E1 enzyme at a concentration that is lower than the concentration of the inhibitor that is required to reduce enzymatic activity of a different E1 enzyme. In other embodiments, the E1 enzyme inhibitor also reduces the enzymatic activity of another E1 enzyme, preferably one that is implicated in regulation of pathways involved in cancer (*e.g.*, NAE and UAE).

[014] The term "about" is used herein to mean approximately, in the region of, roughly, or around. When the term "about" is used in conjunction with a numerical range, it modifies that range by extending the boundaries above and below the numerical values

set forth. In general, the term "about" is used herein to modify a numerical value above and below the stated value by a variance of 10%.

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

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

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

[018] For purposes of the present invention, the term "alkynyl" will be used when the carbon atom attaching the aliphatic group to the rest of the molecule forms part of a carbon-carbon triple bond. Alkynyl groups include, without limitation, ethynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, 1-pentynyl, and 1-hexynyl.

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

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

[021] The terms "haloaliphatic", "haloalkyl", "haloalkenyl" and "haloalkoxy" refer to an aliphatic, alkyl, alkenyl or alkoxy group, as the case may be, which is substituted with one or more halogen atoms. As used herein, the term "halogen" or "halo" means F, Cl, Br, or I. The term "fluoroaliphatic" refers to a haloaliphatic wherein the halogen is fluoro. Nonlimiting examples of fluoroaliphatics include $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, and $-CF_2CF_3$.

[022] The terms "aryl" and "ar-", used alone or as part of a larger moiety, *e.g.*, "aralkyl", "aralkoxy", or "aryloxyalkyl", refer to a C_6 to C_{14} aromatic hydrocarbon, comprising one to three rings, each of which is optionally substituted. Preferably, the aryl group is a C_{6-10} aryl group. Aryl groups include, without limitation, phenyl, naphthyl, and anthracenyl. In some embodiments, two adjacent substituents on an aryl ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the term "aryl", as used herein, includes groups in which an aromatic ring is fused to one or more heteroaryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the aromatic ring. Nonlimiting examples of such fused ring systems include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, fluorenyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, phenoxazinyl, benzodioxanyl, and benzodioxolyl. An aryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "aryl" may be used interchangeably with the terms "aryl group", "aryl moiety", and "aryl ring".

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

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

[025] In some embodiments, two adjacent substituents on a heteroaryl ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 4- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heteroaryl" and "heteroar-", as used herein, also include groups in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 4*H*-quinolizinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, and pyrido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-one. A heteroaryl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heteroaryl" may be used interchangeably with the terms "heteroaryl ring", or "heteroaryl group", any of which terms include rings that are optionally substituted. The term "heteroaralkyl" refers to an alkyl group substituted by a heteroaryl, wherein the alkyl and heteroaryl portions independently are optionally substituted.

[026] As used herein, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" refer to an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic group having 0-6, preferably 0-4 ring

heteroatoms, and having 6, 10, or 14 π electrons shared in a cyclic array. Thus, the terms "aromatic ring" and "aromatic ring system" encompass both aryl and heteroaryl groups.

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

[028] In some embodiments, two adjacent substituents on a heterocyclic ring, taken together with the intervening ring atoms, form an optionally substituted fused 5- to 6-membered aromatic or 3- to 8-membered non-aromatic ring having 0-3 ring heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. Thus, the terms "heterocycle", "heterocyclyl", "heterocyclyl ring", "heterocyclic group", "heterocyclic moiety", and "heterocyclic radical", are used interchangeably herein, and include groups in which a heterocyclyl ring is fused to one or more aryl, heteroaryl, or cycloaliphatic rings, such as indolinyl, 3*H*-indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, or tetrahydroquinolinyl, where the radical or point of attachment is on the heterocyclyl ring. A heterocyclyl group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. The term "heterocyclylalkyl" refers to an alkyl group substituted by a heterocyclyl, wherein the alkyl and heterocyclyl portions independently are optionally substituted.

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

[030] The term "linker group" or "linker" means an organic moiety that connects two parts of a compound. Linkers typically comprise an atom such as oxygen or sulfur, a unit such as -NH-, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)NH-, or a chain of atoms, such as an alkylene chain. The molecular mass of a linker is typically in the range of about 14 to 200, preferably in the range of 14 to 96 with a length of up to about six atoms. In some embodiments, the linker is a C_{1-6} alkylene chain which is optionally substituted.

[031] The term "alkylene" refers to a bivalent alkyl group. An "alkylene chain" is a polymethylene group, i.e., $-(CH_2)_n-$, wherein n is a positive integer, preferably from one to six, from one to four, from one to three, from one to two, or from two to three. A substituted alkylene chain is a polymethylene group in which one or more methylene hydrogen atoms is replaced with a substituent. Suitable substituents include those described below for a substituted aliphatic group. An alkylene chain also may be substituted at one or more positions with an aliphatic group or a substituted aliphatic group.

[032] An alkylene chain also can be optionally interrupted by a functional group. An alkylene chain is "interrupted" by a functional group when an internal methylene unit is replaced with the functional group. Examples of suitable "interrupting functional groups" include $-C(R^*)=C(R^*)-$, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^+)-$, $-N(R^*)-$, $-N(R^+)CO-$, $-N(R^+)C(O)N(R^+)-$, $-N(R^+)CO_2-$, $-C(O)N(R^+)-$, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, $-CO_2-$, -OC(O)-, -OC(O)O-, $-OC(O)N(R^+)-$, $-C(NR^+)=N$, $-C(OR^*)=N-$, $-N(R^+)-N(R^+)-$, or $-N(R^+)S(O)_2-$. Each R^+, independently, is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group, or two R^+ on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form a five to eight membered aromatic or non-aromatic ring having, in addition to the nitrogen atom, zero to two ring heteroatoms selected from N, O, and S. Each R^* independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group.

[033] Examples of C_{3-6} alkylene chains that have been "interrupted" with -O- include $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$, and $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Other examples of alkylene chains that are "interrupted" with functional groups include . $-CH_2GCH_2-$, $-CH_2G(CH_2)_2-$, $-CH_2G(CH_2)_3-$, $-CH_2G(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2GCH_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)_2-$, and $-(CH_2)_4G(CH_2)-$, wherein G is one of the "interrupting" functional groups listed above.

[034] For purposes of clarity, all bivalent groups described herein, including, *e.g.*, the alkylene chain linkers described above and the variables D, E, F, G, Q, U, W, Y, V^1, T^1, T^2, T^3, and T^4 are intended to be read from left to right, with a corresponding left-to-right reading of the formula or structure in which the variable appears. When the bivalent group is contained within a ring, a left-to-right reading of the variable corresponds to a clockwise reading of the ring structure in which the variable appears.

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

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

[037] The phrase "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites, provided that the above conditions of stability and chemical feasibility are met. Unless otherwise indicated, an optionally substituted group may have a substituent at each substitutable position of the group, and the substituents may be either the same or different. As used herein, the term "independently selected" means that the same or different values may be selected for multiple instances of a given variable in a single compound.

[038] An aryl (including the aryl moiety in aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl and the like) or heteroaryl (including the heteroaryl moiety in heteroaralkyl and heteroaralkoxy and the like) group may contain one or more substituents. Examples of suitable substituents on the unsaturated carbon atom of an aryl or heteroaryl group include -halo, $-NO_2$, -CN, -R*, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, -OR*, -SR°, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$,

$-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^\circ$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)OR^*$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^*$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-C(R^\circ)=N-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)OR^*$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^\circ$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, and $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, wherein R° is an optionally substituted aliphatic or aryl group, and R^+ and R^* are as defined above, or two adjacent substituents, taken together with their intervening atoms, form a 5- to 6-membered unsaturated or partially unsaturated ring having 0-3 ring atoms selected from the group consisting of N, O, and S.

[039] An aliphatic group or a non-aromatic heterocyclic ring may be substituted with one or more substituents. Examples of suitable substituents on the saturated carbon of an aliphatic group or of a non-aromatic heterocyclic ring include, without limitation, those listed above for the unsaturated carbon of an aryl or heteroaryl group and the following: =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$, or $=N-R^*$, where = represents a double bond, and each R^* and R° is as defined above. One of ordinary skill in the art will recognize that substituents that are attached by way of a double bond requires replacement of two hydrogen radicals on the substitutable carbon atom. For the purposes of clarity, the term "substituted aliphatic" refers to an aliphatic group having at least one non-aliphatic substituent.

[040] Suitable substituents on a substitutable nitrogen atom of a heteroaryl or heterocyclic ring include $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^\circ$, $-C(O)-C(O)R^*$ $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, and $-NR^*SO_2R^\circ$; wherein each R^* and R° is as defined above.

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

[042] It also will be apparent to one skilled in the art that certain compounds of this invention may exist in tautomeric forms, all such tautomeric forms of the compounds being within the scope of the invention. Unless stereochemical configuration is expressly defined, structures depicted herein are meant to include all stereochemical forms of the structure; i.e.,

the *R* and *S* configurations for each asymmetric center. Therefore, unless otherwise indicated, single stereochemical isomers as well as enantiomeric and diastereomeric mixtures of the present compounds are within the scope of the invention. By way of example, the compounds of formula (*I*) wherein R^a is hydroxy can have *R* or *S* configuration at the carbon atom bearing R^a. Both the *R* and the *S* stereochemical isomers, as well as all mixtures thereof, are included within the scope of the invention.

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

[044] In the compounds of formula (*I*), where relative stereochemistry is defined, the diastereomeric purity of the compound preferably is at least 80%, more preferably at least 90%, still more preferably at least 95%, and most preferably at least 99%. As used herein, the term "diastereomeric purity" refers to the amount of a compound having the depicted relative stereochemistry, expressed as a percentage of the total amount of all diastereomers present.

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

[046] Methods for determining diastereomeric and enantiomeric purity are well-known in the art. Diastereomeric purity can be determined by any analytical method capable of quantitatively distinguishing between a compound and its diastereomers. Examples of suitable analytical methods include, without limitation, nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), gas chromatography (GC), and high performance liquid chromatography (HPLC). Similarly, enantiomeric purity can be determined by any analytical method capable of quantitatively distinguishing between a compound and its enantiomer. Examples of suitable analytical methods include, without limitation, GC or

HPLC, using a chiral column packing material. Enantiomers may also be distinguishable by NMR if first derivatized with an optically enriched derivatizing agent, *e.g.*, Mosher's acid.

[047] In the compounds of formula (*I*), X is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, or $-O-$. In some embodiments, X is $-CH_2-$, $-NH-$, or $-O-$. In certain embodiments, X is $-NH-$ or $-O-$. In certain particular embodiments, X is $-O-$.

[048] In the compounds of formula (*I*), Y is $-O-$, $-S-$, or $-C(R^m)(R^n)-$, where R^m and R^n are as described above. In some embodiments, R^m is hydrogen, fluoro, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ aliphatic), $-N(C_{1-4}$ aliphatic)$_2$, or C_{1-4} aliphatic. In some other embodiments, R^m and R^n together form $=O$. In other embodiments, R^m and R^e, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^m and $R^{e'}$, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic. In certain embodiments, Y is $-O-$ or $-CH_2-$. In certain particular embodiments, Y is $-CH_2-$.

[049] In the compounds of formula (*I*), W is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CH(R^1)-$, $-CF(R^1)-$, $-NH-$, $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S-$, or $-NHC(O)-$, where R^1 is C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic, or R^1 is a C_{2-4} alkylene chain that is attached to a ring position on Ring A to form a 5-, 6-, or 7-membered fused ring, wherein the alkylene chain optionally is substituted with C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, $=O$, $-CN$, or $-C(O)N(R^4)_2$. In some embodiments, W is $-CH(R^1)-$ or $-N(R^1)$, and R^1 is a C_{2-3} alkylene chain that is attached to a ring position on Ring A to form a 5- or 6-membered fused ring, wherein the alkylene chain optionally is substituted with C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, $=O$, $-CN$, or $-C(O)N(R^4)_2$. In some other embodiments, W is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, or $-NHC(O)-$. In certain embodiments, W is $-O-$, $-NH-$, or $-NHC(O)-$. In certain particular embodiments, W is $-NH-$.

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

some embodiments R^a is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, N_3, C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$, and $-OC(O)OR^5$. In some embodiments, R^a is selected from the group consisting of hydrogen, -OH, $-OCH_3$, C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, and fluoro. In certain embodiments, R^a is selected from the group consisting of hydrogen, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, and fluoro. In certain particular embodiments, R^a is -OH.

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

[052] In the compounds of formula (*I*), R^b and R^d are each independently selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, and C_{1-4} fluoroaliphatic. In some embodiments, one of R^b and R^d is C_{1-4} aliphatic and the other is hydrogen. In some embodiments, R^b and R^d are each hydrogen.

[053] In one embodiment, R^a and R^c are each -OH, and R^b and R^d are each hydrogen. In another embodiment, R^a is -OH, and each of R^b, R^c, and R^d is hydrogen. In another embodiment, R^a is -OH, R^c is fluoro or $-OCH_3$, and R^b and R^d are each hydrogen. In another embodiment, R^a is -OH, R^b is $-CH_3$, R^c is hydrogen or -OH, and R^d is hydrogen. In another embodiment, R^a and R^c together form a bond, and R^b and R^d are each hydrogen.

[054] In the compounds of formula (*I*), each R^f independently is hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; or two R^f, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered cycloaliphatic ring; or one R^f, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring; or two R^f together form =O. In some embodiments, R^f is not fluoro if X is –O- or –NH-. In some

embodiments, each R^f independently is hydrogen or C_{1-4} aliphatic. In some such embodiments, each R^f independently is hydrogen or $-CH_3$. In certain embodiments, one R^f is hydrogen or $-CH_3$, and the other R^f is hydrogen. In certain particular embodiments, each R^f is hydrogen.

[055] In the compounds of formula (*I*), R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or R^e, taken together with one R^f and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring; or R^e, taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic. In some embodiments, R^e is hydrogen or C_{1-4} aliphatic. In some such embodiments, R^e is hydrogen or $-CH_3$. In certain embodiments, R^e is hydrogen.

[056] In the compounds of formula (*I*), $R^{e'}$ is hydrogen or C_{1-4} aliphatic; or $R^{e'}$, taken together with R^m and the intervening carbon atoms, forms a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic. In some embodiments, $R^{e'}$ is hydrogen or C_{1-4} aliphatic. In some such embodiments, $R^{e'}$ is hydrogen or $-CH_3$. In certain embodiments, $R^{e'}$ is hydrogen.

[057] In the compounds of formula (*I*), the variable *m* is 1, 2, or 3. In some embodiments, *m* is 1.

[058] In the compounds of formula (*I*), Ring A is a 6-membered nitrogen-containing heteroaryl ring, optionally fused to a 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, cycloaliphatic or heterocyclic ring, wherein either or both rings are optionally substituted and one ring nitrogen atom is optionally oxidized. In some embodiments, Ring A is an optionally substituted pyridine, pyrimidine, or 1,3,5-triazine ring. In other embodiments, Ring A is a pyridine or pyrimidine ring that is fused to a 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, cycloaliphatic or heterocyclic ring, wherein either or both rings are optionally substituted. In some such embodiments, Ring A is fused to an optionally substituted benzene, imidazole, pyrrole, or oxazole ring.

[059] In some embodiments, the invention relates to a compound of formula (*I*) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, characterized by one or more of the following features:

(a) X is -O-;

(b) Y is $-CH_2-$;

(c) W is -NH-;

(d) R^a is -OH;

(e) R^b and R^d are each independently hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

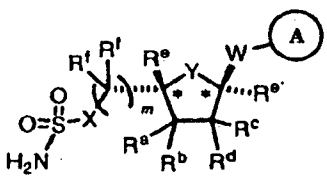
(f) R^c is hydrogen, fluoro, or $-OR^5$;

(g) R^e and $R^{e'}$ are each hydrogen;

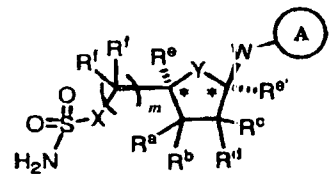
(h) each R^f is hydrogen; and

(i) *m* is 1.

[060] In some embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (*I*), characterized by formula (*I-A*) or (*I-B*):



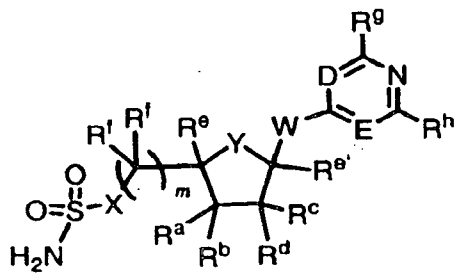
(*I-A*)



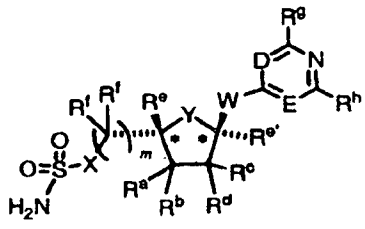
(*I-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Ring A and the variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, and *m* have the values and preferred values described above for formula (*I*).

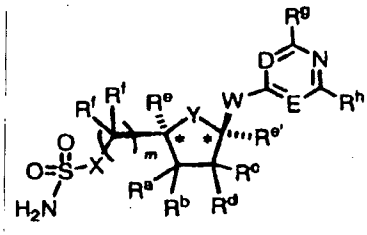
[061] In some embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (*I*), characterized by formula (*II*), (*II-A*), or (*II-B*):



(*II*)



(*II-A*)



(*II-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

D is -N= or -C(R^h)=;

E is -N= or -C(R^h)=;

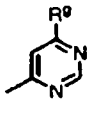
R^g is hydrogen, halo, cyano, -C(R^5)=C(R^5)$_2$, -C≡C-R^5, -OR^5, -SR^6, -S(O)R^6, -SO_2R^6, -SO_2N(R^4)$_2$, -N(R^4)$_2$, -NR^4C(O)R^5, -NR^4C(O)N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-R^6, -NR^4CO_2R^6, -N(R^4)SO_2R^6, -N(R^4)SO_2N(R^4)$_2$, -O-C(O)R^5, -OCO_2R^6, -OC(O)N(R^4)$_2$, -C(O)R^5, -CO_2R^5, -C(O)N(R^4)$_2$, -C(O)N(R^4)-OR^5, -C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5, -C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -C(=NR^4)-OR^5, -N(R^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)-OR^5, -C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5, -C(R^6)=N-OR^5, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, -OR^5, -N(R^4)$_2$, -SR^6, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; and

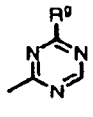
the variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f and *m* have the values and preferred values described above for formula (*I*).

[062] In some embodiments, each R^h in formulae (*II*), (*II-A*), and (*II-B*) independently is hydrogen, halo, -CN, -OH, -O-(C_{1-4} aliphatic), -NH_2, -NH-(C_{1-4} aliphatic), -N(C_{1-4} aliphatic)$_2$, -SH, -S-(C_{1-4} aliphatic), or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group. In certain embodiments, each R^h independently is hydrogen, fluoro, -CH_3, -CF_3, or -OH. In certain particular embodiments, R^h is hydrogen.

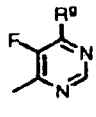
[063] In some embodiments, Ring A is selected from the group consisting of:



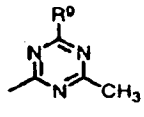
A-i ,



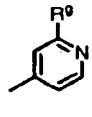
A-ii ,



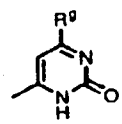
A-iii ,



A-iv ,



A-v , and



A-vi .

[064] In some embodiments, R^8 is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$, $-V^1-T^1-R^{2g}$, $-V^1-R^{1g}$, or $-T^1-V^1-R^{1g}$, where the variables R^{1g}, R^{2g}, V^1, and T^1 have the values described below.

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

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

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

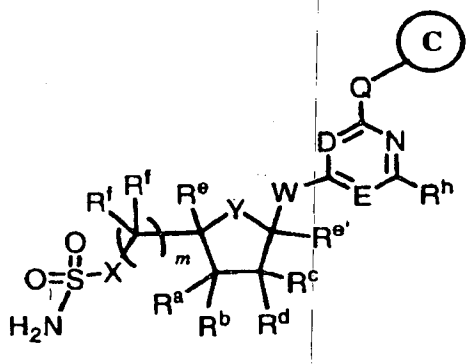
[068] Each R^7 independently is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring.

[069] V^1 is $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, or $-C(R^6)=N-O-$. In some embodiments, V^1 is $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, or $-N(R^4)CO_2-$. In certain such embodiments, V^1 is $-N(R^4)C(O)-$ or $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$. In other embodiments, V^1 is $-C(R^5)=C(R^5)$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, or $-N(R^4)-$.

[070] Each R^{1g} independently is an optionally substituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring.

[071] Each R^{2g} independently is $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, or $-C(R^6)=N-OR^5$.

[072] The invention also relates to a subgenus of the compounds of formula (*II*), characterized by formula (*III*):



(*III*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Q is $-T^1-$ or $-V^1-T^1-$;

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

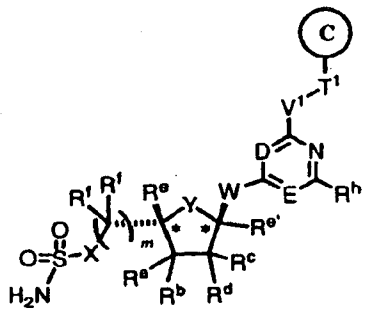
R^8 is hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

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

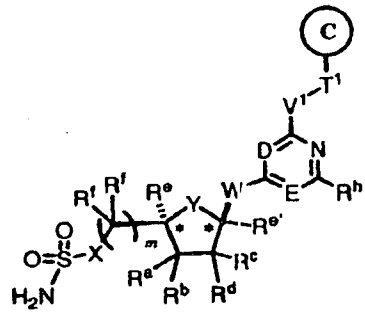
Ring C is a 3- to 8-membered heterocyclyl or cycloaliphatic ring, or a 5- or 6-membered aryl or heteroaryl ring; and

the variables D, E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, R^h, and *m* have the values and preferred values described above for formulae (*I*) and (*II*).

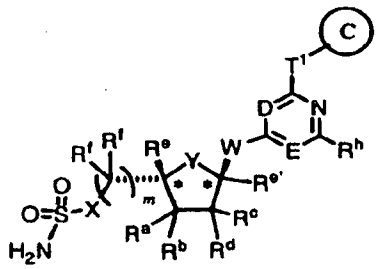
[073] The invention also relates to a subgenus of the compounds of formula (*III*) characterized by formula (*III-A*), (*III-B*), (*III-C*), or (*III-D*):



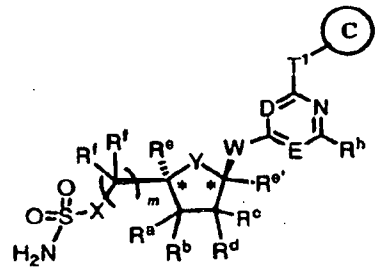
(*III-A*)



(*III-B*)



(*III-C*)



(*III-D*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein all variables are as described for formula (*III*).

[074] In some embodiments, Ring C is substituted with 0-2 R° and 0-2 R^{8o}, where:

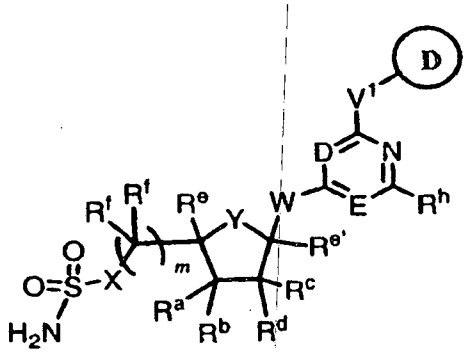
each R° independently is halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$,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

each R^{8o} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; and

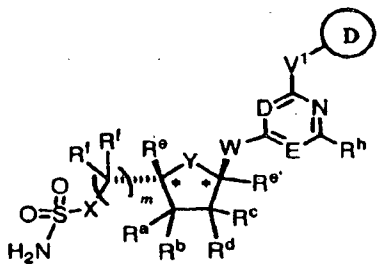
the variables R^{4x}, R^{4y}, and R^{5x} have the values described above for formula (*I*).

[075] In some such embodiments, Ring C is a C_{3-6} cycloaliphatic, phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, or tetrahydropyrimidinyl ring, any of which is substituted with 0-2 R° and 0-2 R^{8o}. In certain embodiments, Ring C is a C_{3-6} cycloaliphatic, phenyl, oxazolyl, or isoxazolyl ring, any of which is substituted with 0-2 R^{8o} and optionally is fused to an optionally substituted benzene, dioxolane, or dioxane ring.

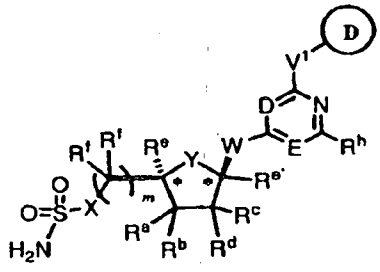
[076] The invention also relates to a subgenus of the compounds of formula (*II*), characterized by formula (*IV*), (*IV-A*), or (*IV-B*):



(*IV*)



(*IV-A*)



(*IV-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

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

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

Ring D is an optionally substituted mono- or bicyclic ring system; and

the variables D, E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, R^h, and *m* have the values and preferred values described above for formula (*II*).

[077] In some embodiments, Ring D an optionally substituted furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, phenyl, naphthyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, quinuclidinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, bicycloheptanyl or bicyclooctanyl. In some embodiments, Ring D is an optionally substituted cyclopentyl or cyclohexyl. In some embodiments, Ring D is an optionally substituted indanyl, tetrahydronaphthyl, or chromanyl.

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

[079] Each R^p independently is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C\text{-}R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O\text{-}C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$,

$-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, or an optionally substituted aryl, heterocyclyl, or heteroaryl group; or two R^p on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring.

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

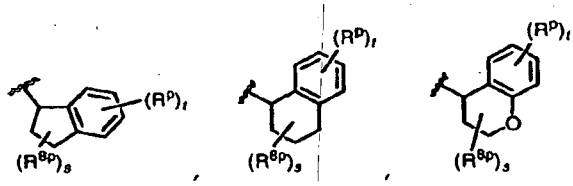
[081] In some embodiments, each R^p independently is selected from the group consisting of halo, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$, and $-T^2-R^{2p}$; or two R^p on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring. The variables R^{1p}, R^{2p}, and T^2 have the values described below.

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

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

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

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



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

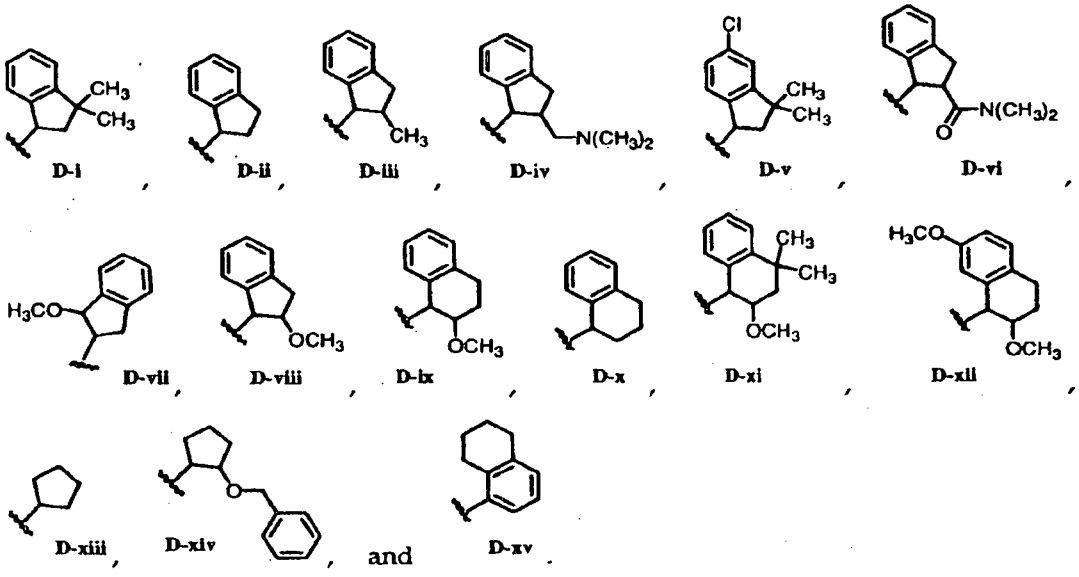
each R^{8p} independently is selected from the group consisting of fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;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

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

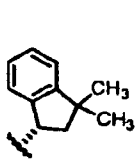
t is 0, 1, or 2; and

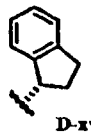
the variables R^{4x}, R^{4y}, R^{5x} have the values described above for formula (*I*).

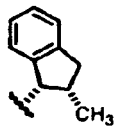
[086] In some embodiments, *s* is 0, 1, or 2. In some embodiments, *s* is 0, 1, 2, or 3. In certain embodiments, Ring D is selected from the group consisting of:

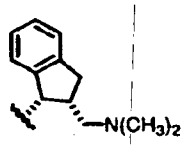


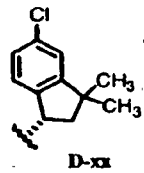
[087] In certain particular embodiments, Ring D is selected from the group consisting of:

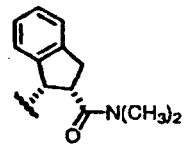

D-xvi ,

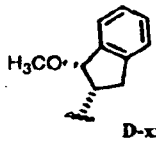

D-xvii ,

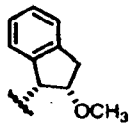

D-xviii ,

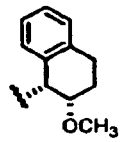

D-xix ,

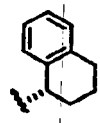

D-xx ,

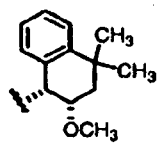

D-xxi ,

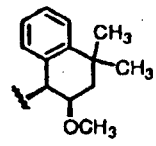

D-xxii ,

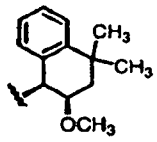

D-xxiii ,

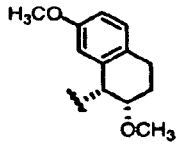

D-xxiv ,

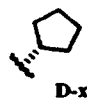

D-xxv ,

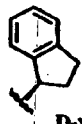

D-xxvi ,

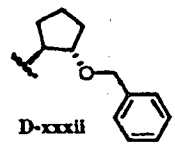

D-xxvii ,

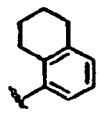

D-xxviii ,


D-xxix ,


D-xxx ,


D-xxxi ,


D-xxxii , and


D-xxxiii ;

wherein stereochemical designations indicate absolute configurations.

[088] The invention also relates to a subgenus of the compounds of formula (*II*), wherein:

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

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

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

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

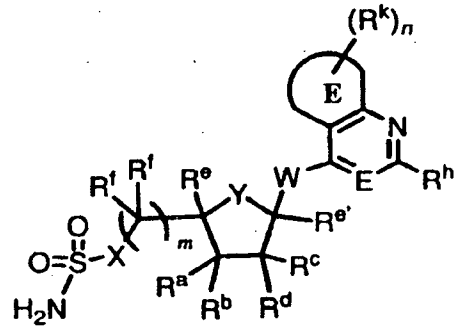
T^4 is a C_{2-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b};

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

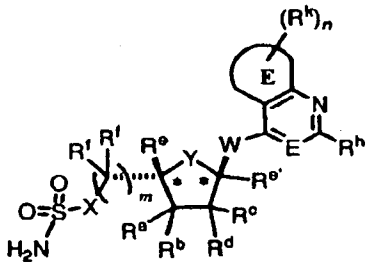
R^{9b} is halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2-R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$, or $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$.

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

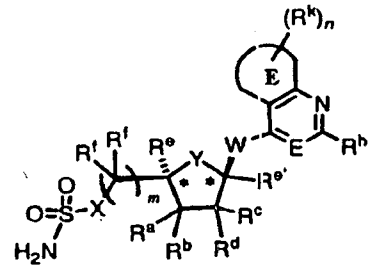
[090] Another embodiment of the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (*I*) characterized by formula (*V*), (*V-A*), or (*V-B*):



(*V*)



(*V-A*)



(*V-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ring E is a 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, cycloaliphatic or heterocyclic ring;

E is -N= or $-C(R^h)=$;

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

each R^k independently is hydrogen, halo, $-NO_2$, -CN, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$,

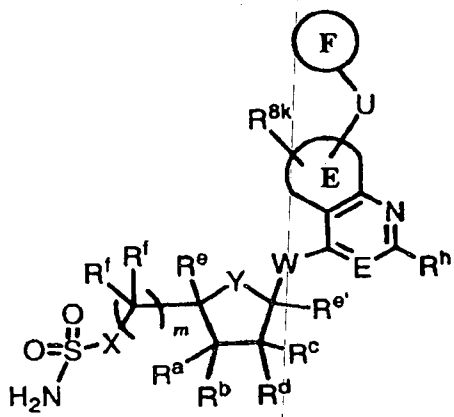
$-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl;

n is 0, 1, 2, or 3; and

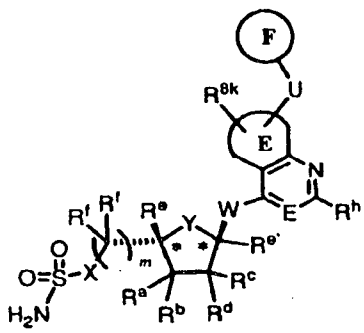
the variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, and *m* have the values and preferred values described above for formula (*I*).

[091] In some embodiments, R^k is an optionally substituted C_{1-6} aliphatic, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heteroaryl ring.

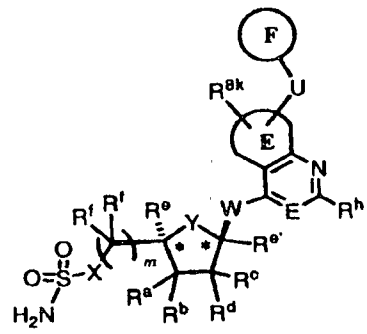
[092] In some embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (*V*) characterized by formula (*VI*), (*VI-A*), or (*VI-B*):



(*VI*)



(*VI-A*)



(*VI-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

U is a covalent bond, C_{1-3} alkylene, -O-, -S-, -S(O)-, or $-S(O)_2-$;

R^{8k} is halo, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic;

Ring F is an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic ring system; and

Ring E, and the variables E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, R^h, and *m* have the values and preferred values described above for formula (*V*).

[093] In some embodiments, Ring F is selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, phenyl, naphthyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, carbazolyl, fluorenyl, dibenzofuranyl tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, quinuclidinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, bicycloheptanyl and bicyclooctanyl, any of which optionally is substituted on any substitutable ring carbon atom and any substitutable ring nitrogen atom.

[094] In some embodiments, Ring F is selected from the group consisting of thienyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, phenyl, naphthyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, carbazolyl, fluorenyl, dibenzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, cyclopentyl, cyclohexyl, any of which optionally is substituted on any substitutable ring carbon atom and any substitutable ring nitrogen atom. In particular embodiments, Ring F is an optionally substituted phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, or dihydrobenzofuranyl.

[095] In some embodiments, each substitutable ring nitrogen atom in Ring F is unsubstituted or is substituted with R^{9f}, and the substitutable ring carbon atoms are substituted with 0-4 R^{8f}, wherein:

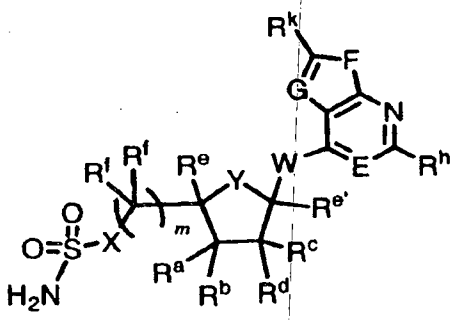
each R^{8f} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, an optionally substituted 5- or

6-membered aromatic ring, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

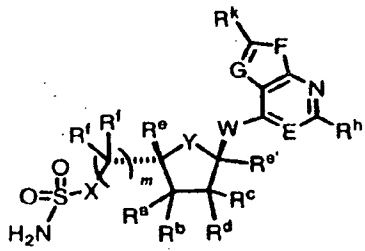
R^{9f} independently is $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, or a C_{1-4} aliphatic optionally substituted with R^3 or R^7; and

the variables R^3, R^{4x}, R^{4y}, R^{5x}, and R^7 have the values described above for formula (*I*).

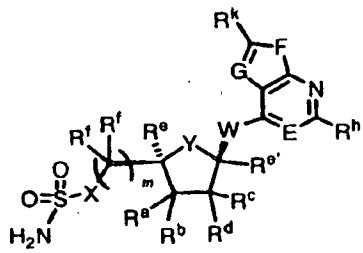
[096] The invention also relates to a subgenus of the compounds of formula (*V*) characterized by formula (*VII*), (*VII-A*), or (*VII-B*):



(*VII*)



(*VII-A*)



(*VII-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

E is -N= or $-C(R^h)=$;

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

G is =N- or $=C(R^k)-$;

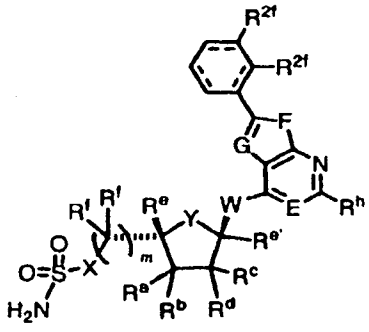
R^{9k} is hydrogen, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, or a C_{1-4} aliphatic optionally substituted with R^3 or R^7;

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

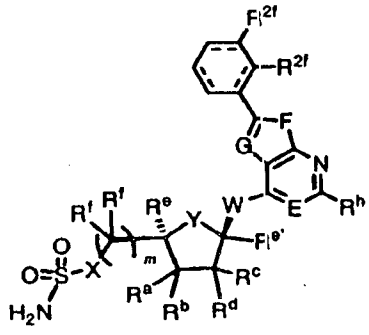
each R^k independently is hydrogen, halo, $-NO_2$, -CN, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl; and

the variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and *m* have the values and preferred values described above for formula (*I*).

[097] In certain embodiments, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (*VII*), characterized by formula (*VII-C*) or (*VII-D*):



(*VII-C*)



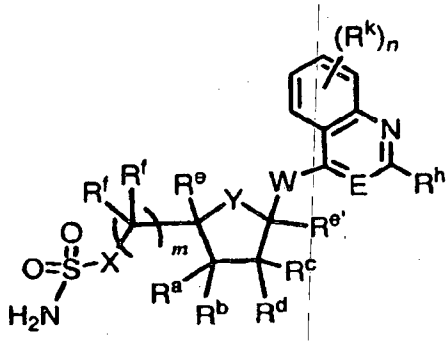
(*VII-D*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

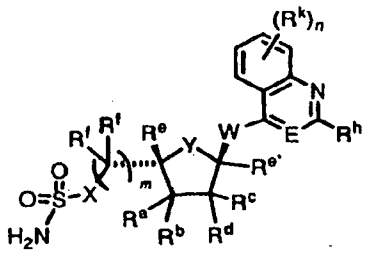
dashed lines indicate single or double bonds;

each R^{2f} independently is hydrogen, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or both R^{2f}, taken together with the intervening ring carbon atoms, form an optionally substituted fused 5- or 6-membered cycloaliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclic ring.

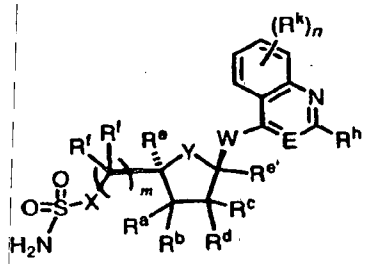
[098] The invention also relates to a subgenus of the compounds of formula (*V*) characterized by formula (*VIII*), (*VIII-A*), or (*VIII-B*):



(*VIII*)



(*VIII-A*)



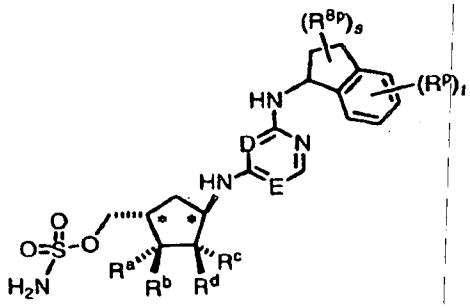
(*VIII-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

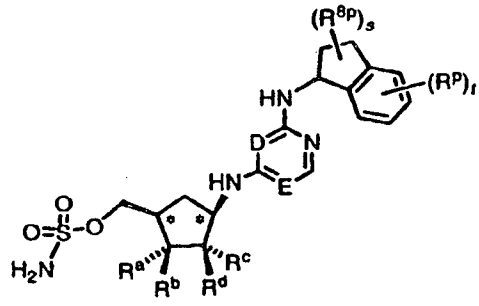
the variables E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, R^h, R^k, and *m* have the values and preferred values described above for formulae (*VII*), (*VII-A*), and (*VII-B*).

[099] In some embodiments, R^k in formula (*VII*), (*VII-A*), (*VII-B*), (*VIII*), (*VIII-A*), or (*VIII-B*) has the formula –U-Ring F, wherein the variable U and Ring F have the values and preferred values described above for formula (*VI*). In some such embodiments, the variable U is a covalent bond.

[0100] In a particular embodiment, the invention relates to a subgenus of the compounds of formula (*I*), characterized by formula (*IX-A*) or (*IX-B*):



(*IX-A*)



(*IX-B*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

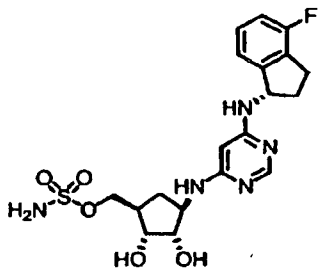
the variables D, E, R^a, R^b, R^c, R^d, R^p, R^{8p}, *s*, and *t* have the values and preferred values described above for formulae (*I*)-(*IV*).

[0101] In some embodiments, the stereochemical configurations depicted at asterisked positions in any preceding formula indicate relative stereochemistry. In other embodiments, stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute stereochemistry. In certain particular embodiments, the invention relates to compounds of formula (*I-A*), (*II-A*), (*III-A*), (*IV-A*) (*V-A*), (*VI-A*), (*VII-A*), (*VIII-A*), or (*IX-A*), wherein the stereochemical configurations depicted at asterisked positions indicate absolute stereochemistry.

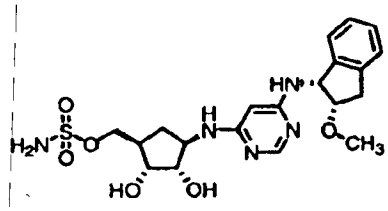
[0102] Subgenus definitions for Ring A and variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$ and R^f described for formula (*I*) also apply to formulae (*II*)-(*IX*). Compounds embodying any combination of the preferred values for the variables described herein are within the scope of the present invention.

[0103] Representative examples of compounds of formula (*I*) are shown in Table 1.

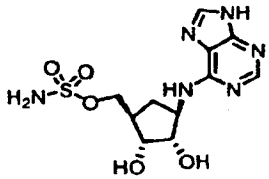
Table 1: E1 Activating Enzyme Inhibitors



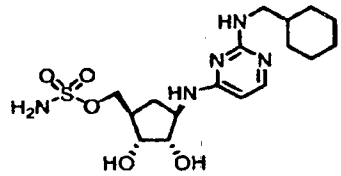
I-1



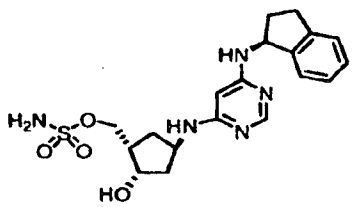
I-2



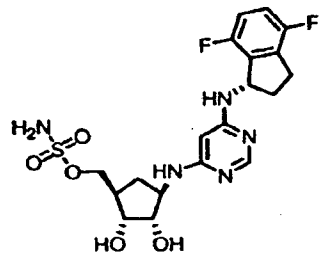
I-3



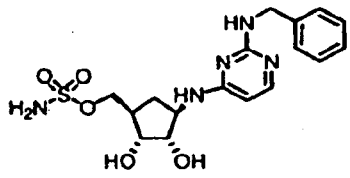
I-4



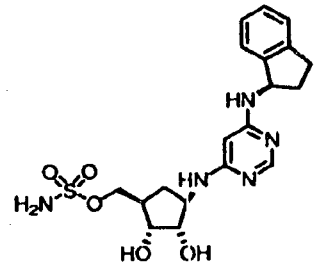
I-5



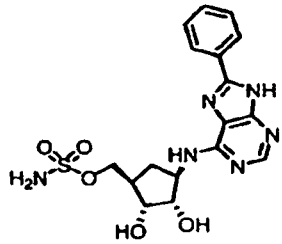
I-6



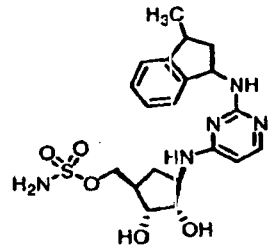
I-7



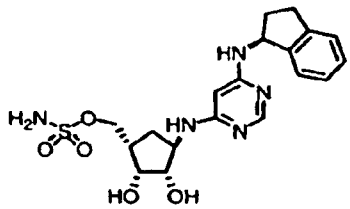
I-8



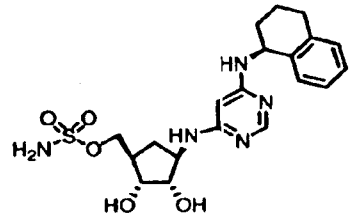
I-9



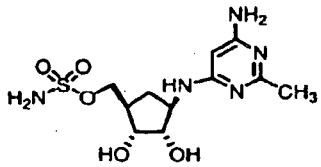
I-10



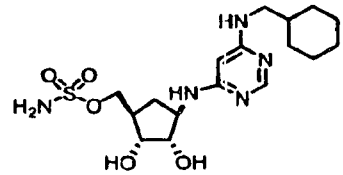
I-11



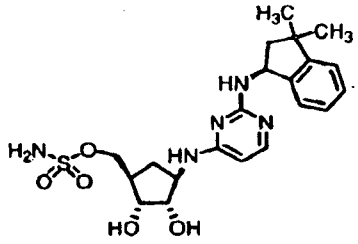
I-12



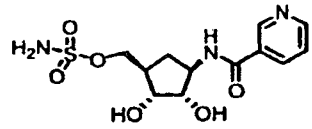
I-13



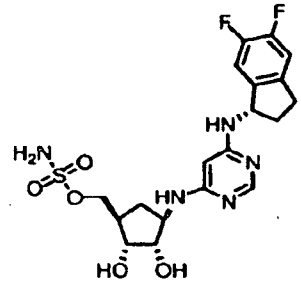
I-14



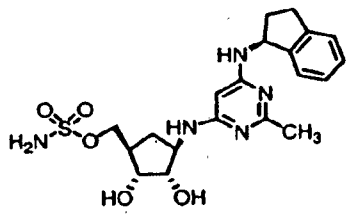
I-15



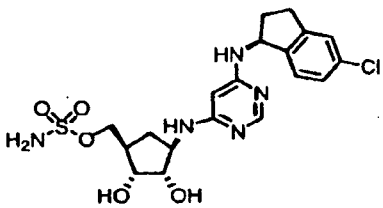
I-16



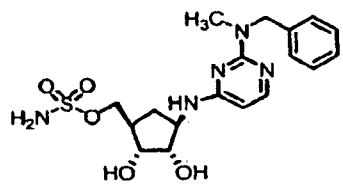
I-17



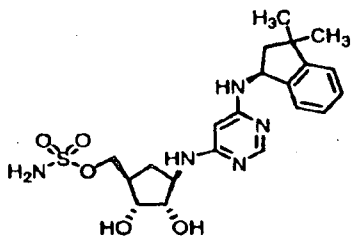
I-18



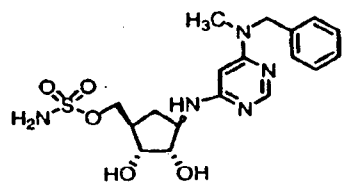
I-19



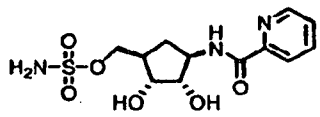
I-20



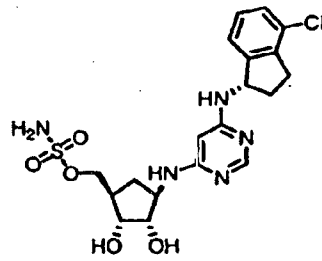
I-21



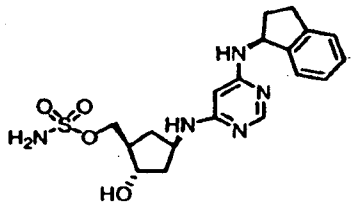
I-22



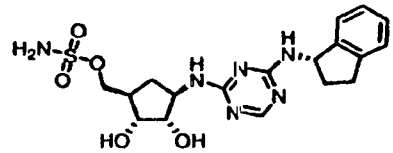
I-23



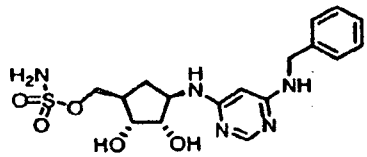
I-24



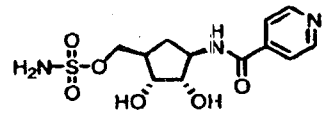
I-25



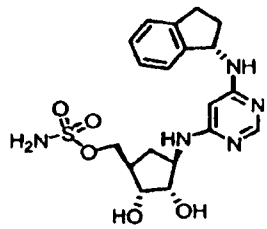
I-26



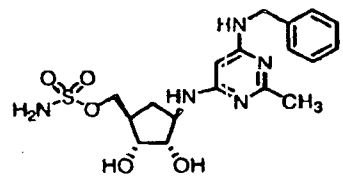
I-27



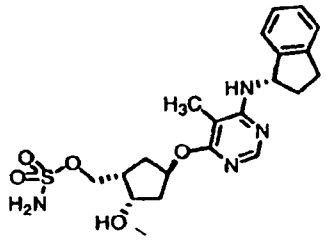
I-28



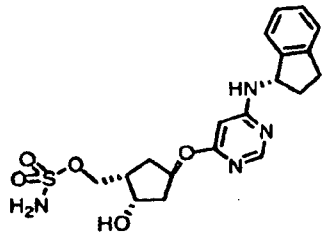
I-29



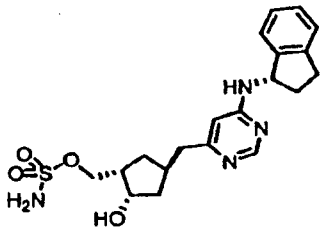
I-30



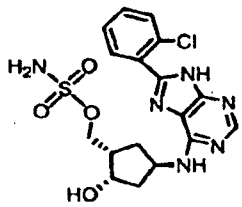
I-31



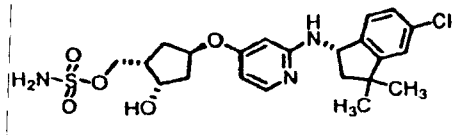
I-32



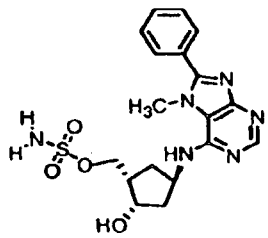
I-33



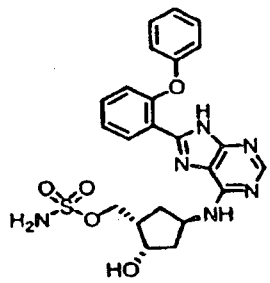
I-34



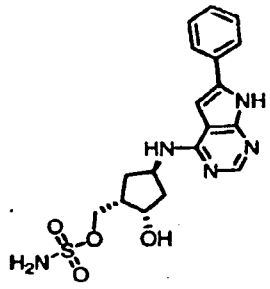
I-35



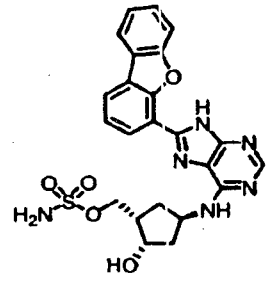
I-36



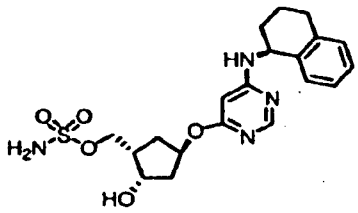
I-37



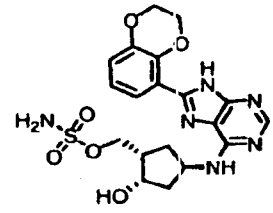
I-38



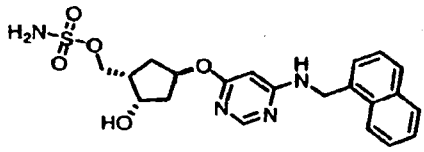
I-39



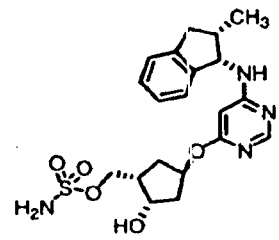
I-40



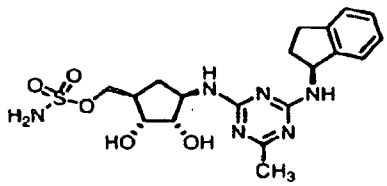
I-41



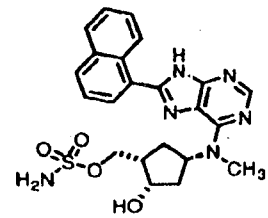
I-42



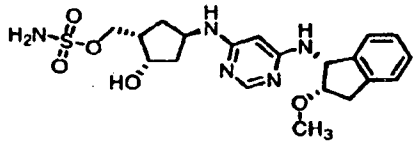
I-43



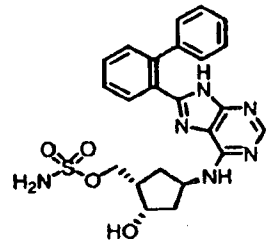
I-45



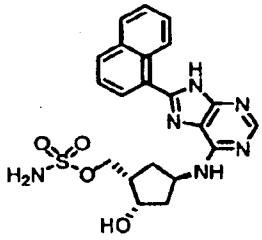
I-46



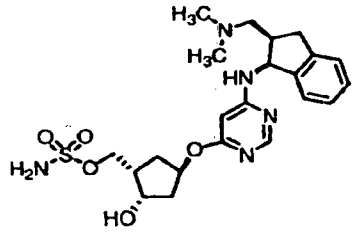
I-47



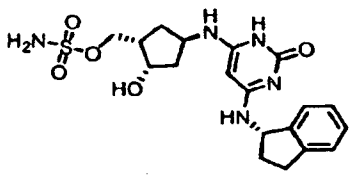
I-48



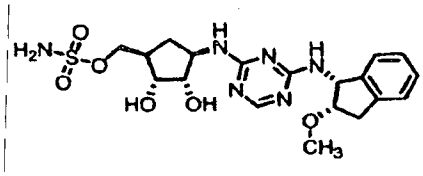
I-49



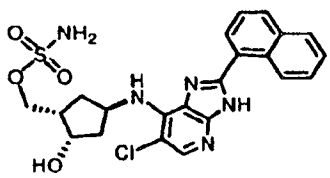
I-53



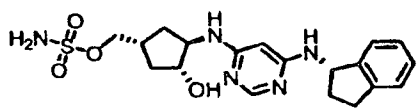
I-54



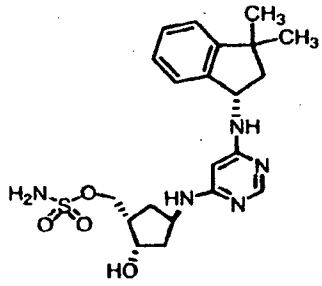
I-55



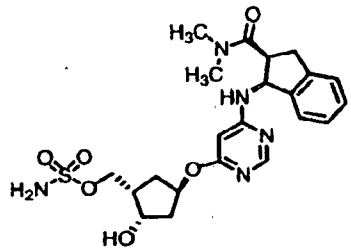
I-56



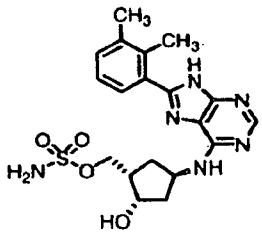
I-58



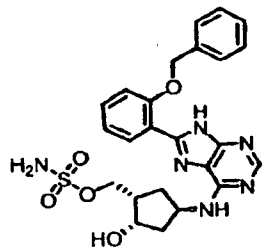
I-65



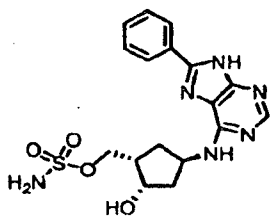
I-66



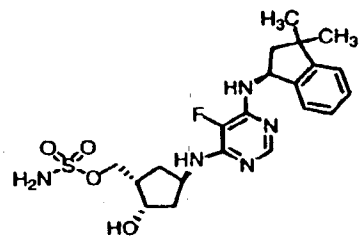
I-67



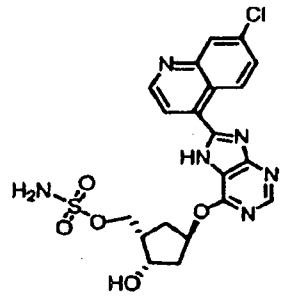
I-68



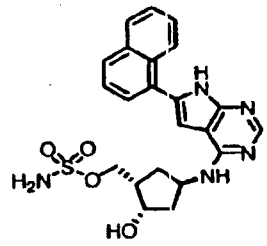
I-69



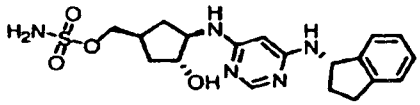
I-71



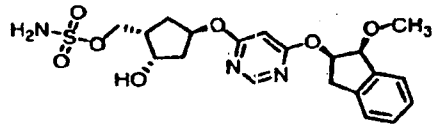
I-73



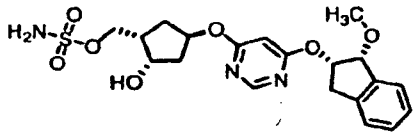
I-74



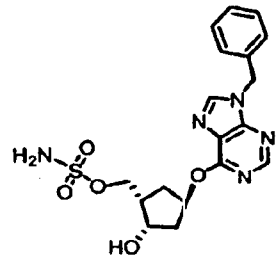
I-76



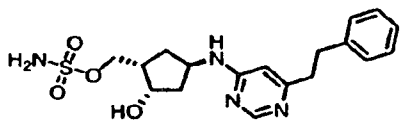
I-77



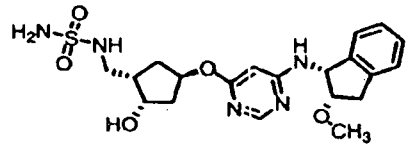
I-79



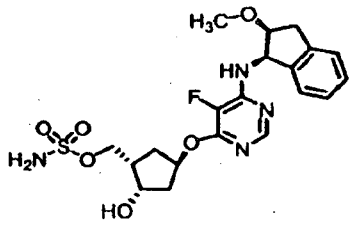
I-80



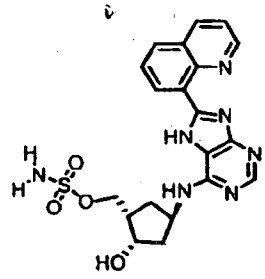
I-81



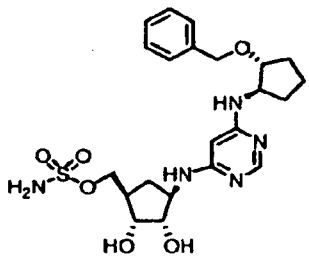
I-82



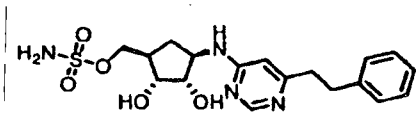
I-83



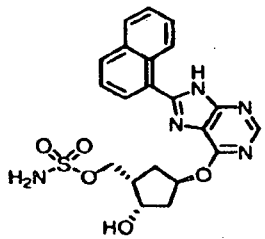
I-84



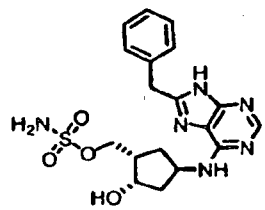
I-85



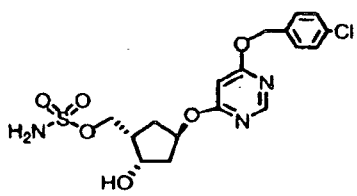
I-86



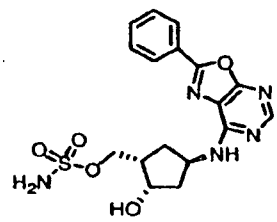
I-87



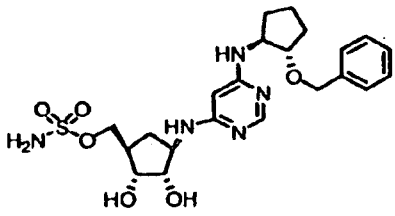
I-88



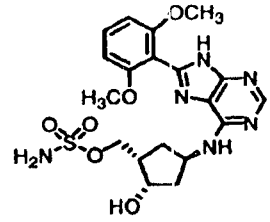
I-89



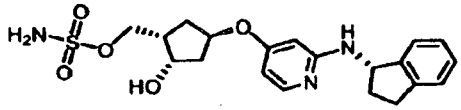
I-90



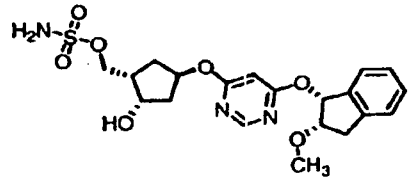
I-92



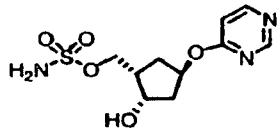
I-93



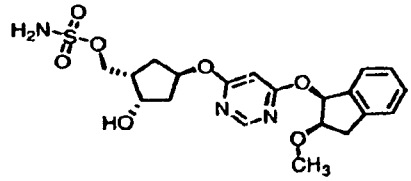
I-94



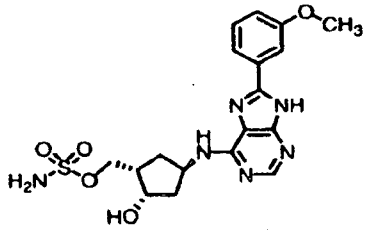
I-96



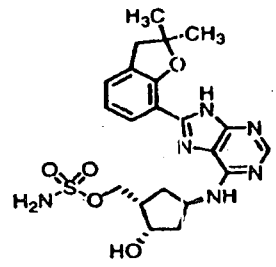
I-97



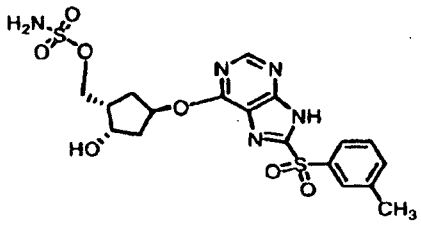
I-98



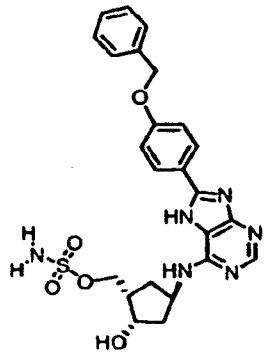
I-99



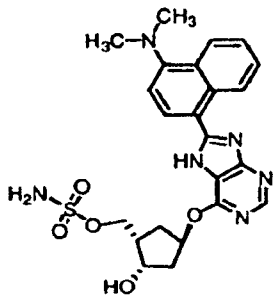
I-100



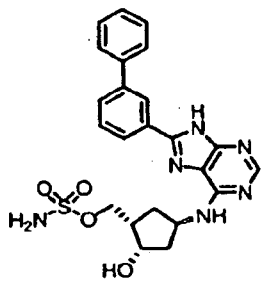
I-101



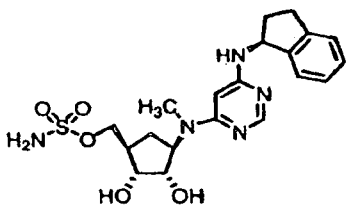
I-102



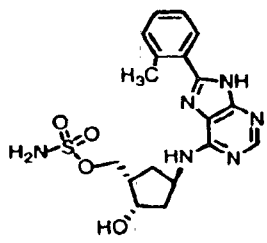
I-103



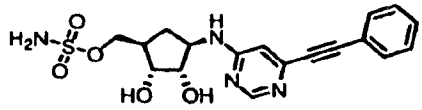
I-105



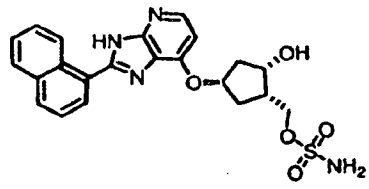
I-106



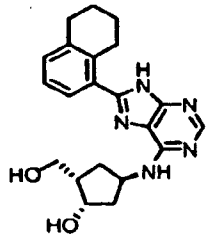
I-107



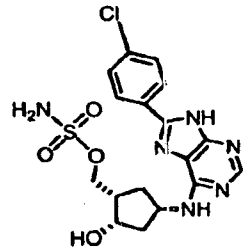
I-108



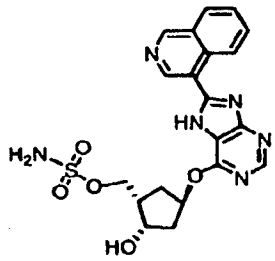
I-109



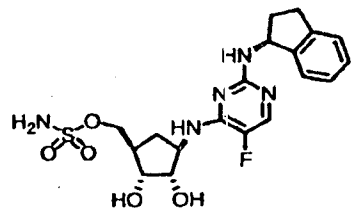
I-110



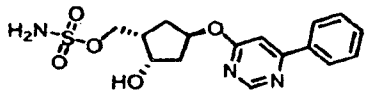
I-111



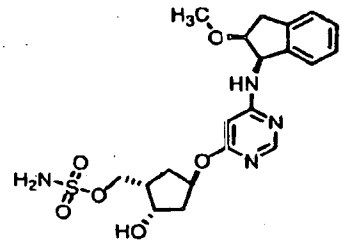
I-112



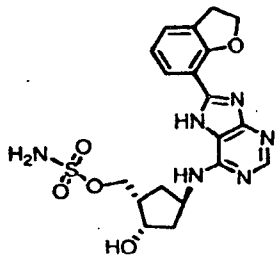
I-113



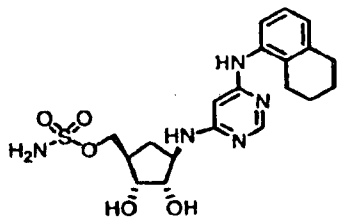
I-114



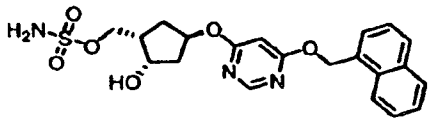
I-115



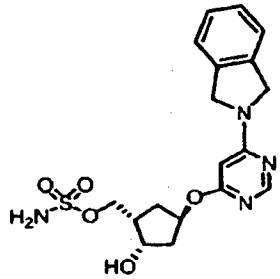
I-117



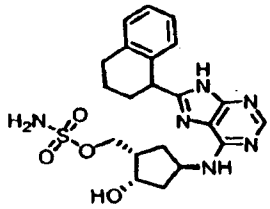
I-118



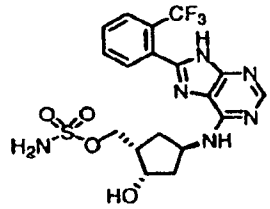
I-119



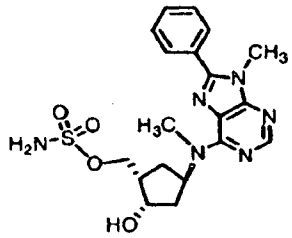
I-120



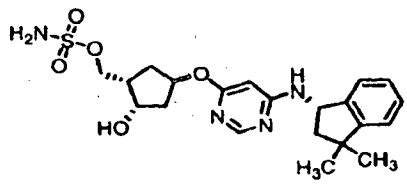
I-121



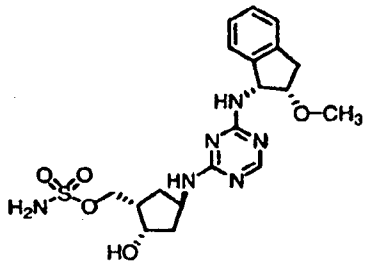
I-122



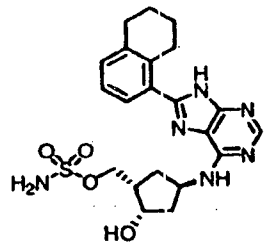
I-123



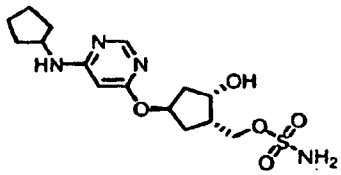
I-124



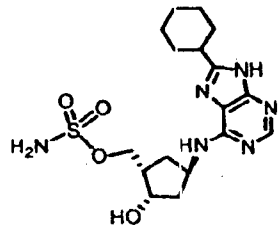
I-125



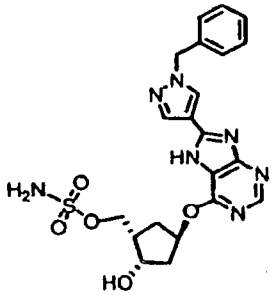
I-126



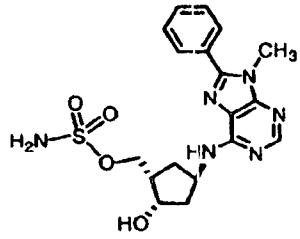
I-127



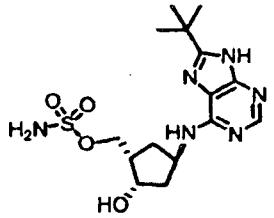
I-128



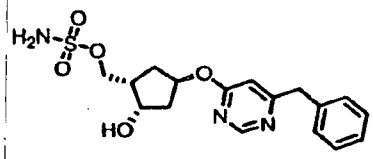
I-129



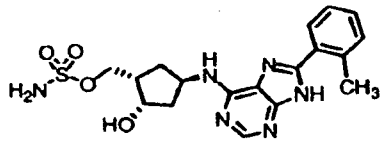
I-130



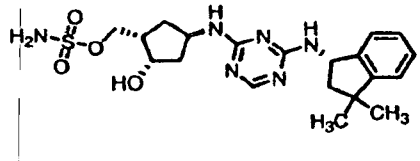
I-131



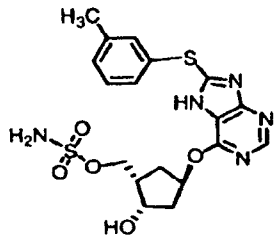
I-132



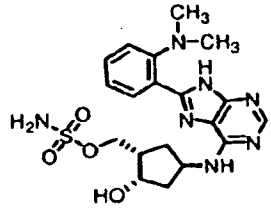
I-133



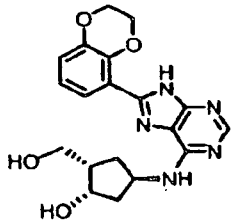
I-134



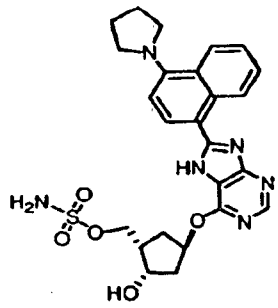
I-136



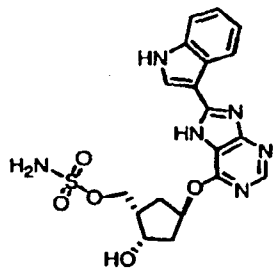
I-137



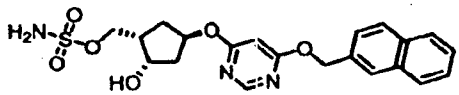
I-138



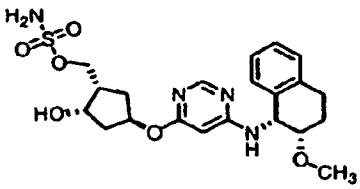
I-139



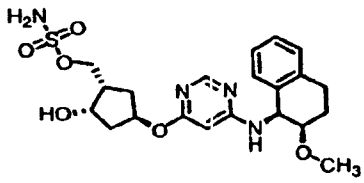
I-140



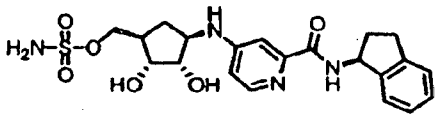
I-141



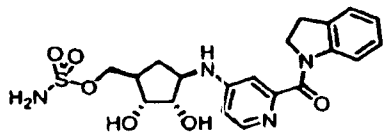
I-142



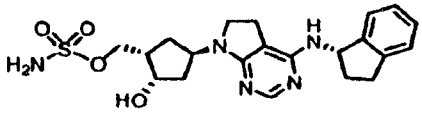
I-143



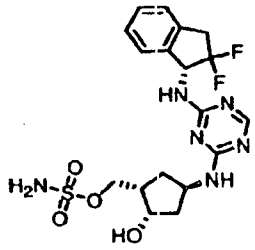
I-144



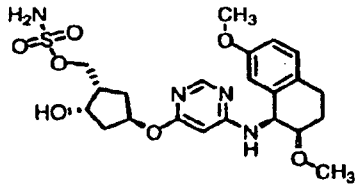
I-145



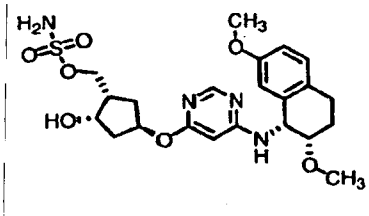
I-146



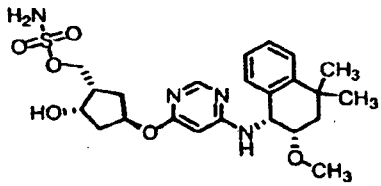
I-147



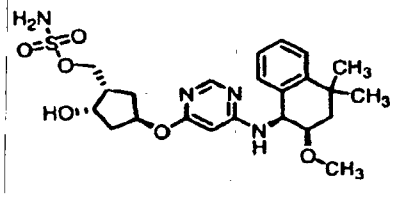
I-148



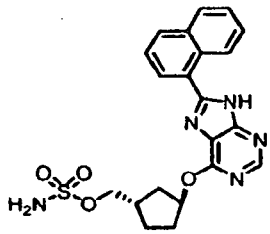
I-149



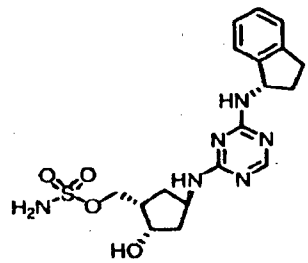
I-150



I-151



I-152



I-153

[0104] The compounds in Table 1 above may also be identified by the following chemical names:

	Chemical Name
I-1	{(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4-fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate
I-2	{(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate
I-3	[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-(9*H*-purin-6-ylamino)cyclopentyl]methyl sulfamate
I-4	[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(cyclohexylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-5 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-6 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-7 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[2-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-8 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*R*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-9 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-[(8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate

I-10 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-({2-[(3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-amino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-11 [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-12 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-({6-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-13 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-14 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(cyclohexylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-15 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-16 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-[(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate

I-17 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5,6-difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-18 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-19 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-20 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-21 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-22 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-23 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-[(pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate

I-24 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4-chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-25 [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-26 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-27 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(benzylamino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-28 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-(isonicotinoylamino)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-29 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-30 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(benzylamino)-2-methylpyrimidin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-31 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-32 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5-methylpyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-33 [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}methyl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-34 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-35 {(1S,2S,4R)-4-[(2-{[(1S)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyridin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-36 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(7-methyl-8-phenyl-7H-purin-6-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-37 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(2-phenoxyphenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-38 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-phenyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-39 {(1S,2S,4R)-4-[(8-dibenzo[b,d]furan-4-yl-9H-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-40 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-({6-[(1S)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-41 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-42 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-({6-[(1-naphthylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-43 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1S,2S)-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-45 [(1R,2R,3S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-46 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{methyl[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-47 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-48 {(1S,2S,4R)-4-[(8-biphenyl-2-yl-9H-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate

I-49 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]amino}cyclopentyl)-methyl sulfamate

I-53 ((1S,2S,4R)-4-{[6-({(1S,2R)-2-[(dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-54 [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-2-oxo-2,3-dihydropyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-55 {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-[(4-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-56 ((1S,2S,4R)-4-{[6-chloro-2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-58 [(1R,3R,4R)-3-({6-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-4-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-60 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(3-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-61 ((1S,2S,4R)-4-{[6-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-62 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-({8-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-9H-purin-6-yl}-amino)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-63 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(8-phenyl-9H-purin-6-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-64 [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(dimethylamino)-1-naphthyl]-9H-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-65 {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-66 ((1S,2S,4R)-4-{[6-({(1S,2S)-2-[(dimethylamino)carbonyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-67 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dimethoxyphenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-68 [(1S,2S,4R)-4-({8-[2-(benzyloxy)phenyl]-9H-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-69 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(8-phenyl-9H-purin-6-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-71 {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-73 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(7-chloroquinolin-4-yl)-7H-purin-6-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-74 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[6-(1-naphthyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-amino}cyclopentyl)methyl sulfamate

I-76 [(1S,3R,4R)-3-({6-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-4-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-77 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1S,2R)-1-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-79 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-1-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-80 {(1S,2S,4R)-4-[(9-benzyl-9H-purin-6-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-81 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentyl)-methyl sulfamate

I-82 N-({(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl)sulfamide

I-83 {(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-84 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(8-quinolin-8-yl-7H-purin-6-yl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate

I-85 {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-{[(1R,2R)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-86 ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-87 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)methyl sulfamate

I-88 {(1S,2S,4R)-4-[(8-benzyl-9H-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-89 [(1S,2S,4R)-4-({6-[(4-chlorobenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-90 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(2-phenyl[1,3]oxazolo[5,4-d]pyrimidin-7-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-92 {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-{[(1S,2S)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)-amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-93 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,6-dimethoxyphenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-94 [(1S,2S,4R)-4-({2-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]pyridin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-96 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-97 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(pyrimidin-4-yloxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-98 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1S,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-99 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(3-methoxyphenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-100 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-9H-purin-6-yl]-amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-101 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-({8-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-9H-purin-6-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-102 [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(benzyloxy)phenyl]-7H-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-103 [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(dimethylamino)-1-naphthyl]-7H-purin-6-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-105 {(1S,2S,4R)-4-[(8-biphenyl-3-yl-9H-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate

I-106 {(1R,2R,3S,4R)-4-[{6-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-(methyl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-107 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(2-methylphenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-108 ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-109 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-110 (1S,2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-{[8-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-9H-purin-6-yl]amino}cyclopentanol

I-111 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(4-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-112 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(8-isoquinolin-4-yl-7H-purin-6-yl)oxy]cyclopentyl}-methyl sulfamate

I-113 [(1R,2R,3S,4R)-4-({2-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-5-fluoropyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-114 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-phenylpyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-115 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-117 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-7H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-118 ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentyl)methyl sulfamate

I-119 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[6-(1-naphthylmethoxy)pyrimidin-4-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-120 ((1S,2S,4R)-4-{[6-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-121 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-9H-purin-6-yl]-amino}cyclopentyl)methyl sulfamate

I-122 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-({8-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-9H-purin-6-yl}-amino)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-123 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[methyl(9-methyl-8-phenyl-9H-purin-6-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-124 {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-125 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(4-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-126 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-9H-purin-6-yl]-amino}cyclopentyl)methyl sulfamate

I-127 ((1S,2S,4R)-4-{[6-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-128 {(1S,2S,4R)-4-[(8-cyclohexyl-9H-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate

I-129 ((1S,2S,4R)-4-{[8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-purin-6-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-130 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(9-methyl-8-phenyl-9H-purin-6-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-131 {(1S,2S,4R)-4-[(8-tert-butyl-9H-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-132 {(1S,2S,4R)-4-[(6-benzylpyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-133 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(2-methoxyphenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-134 {(1S,2S,4R)-4-[(4-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-136 [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-({8-[(3-methylphenyl)sulfanyl]-7H-purin-6-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

I-137 [(1S,2S,4R)-4-({8-[2-(dimethylamino)phenyl]-9H-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

I-138 (1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

I-139 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(4-pyrrolidin-1-yl-1-naphthyl)-7H-purin-6-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-140 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[8-(1H-indol-3-yl)-7H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)-methyl sulfamate

I-141 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-{[6-(2-naphthylmethoxy)pyrimidin-4-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate

I-142 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-143 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1S,2R)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-144 {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-{[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]carbonyl}pyridin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-145 ((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylcarbonyl)pyridin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-146 ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-5,6-dihydro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate

I-147 {(1S,2S,4R)-4-[(4-{[(1R)-2,2-difluoro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-148 {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S,2R)-2,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-149 {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-2,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

I-150 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

I-151 {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1S,2R)-2-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

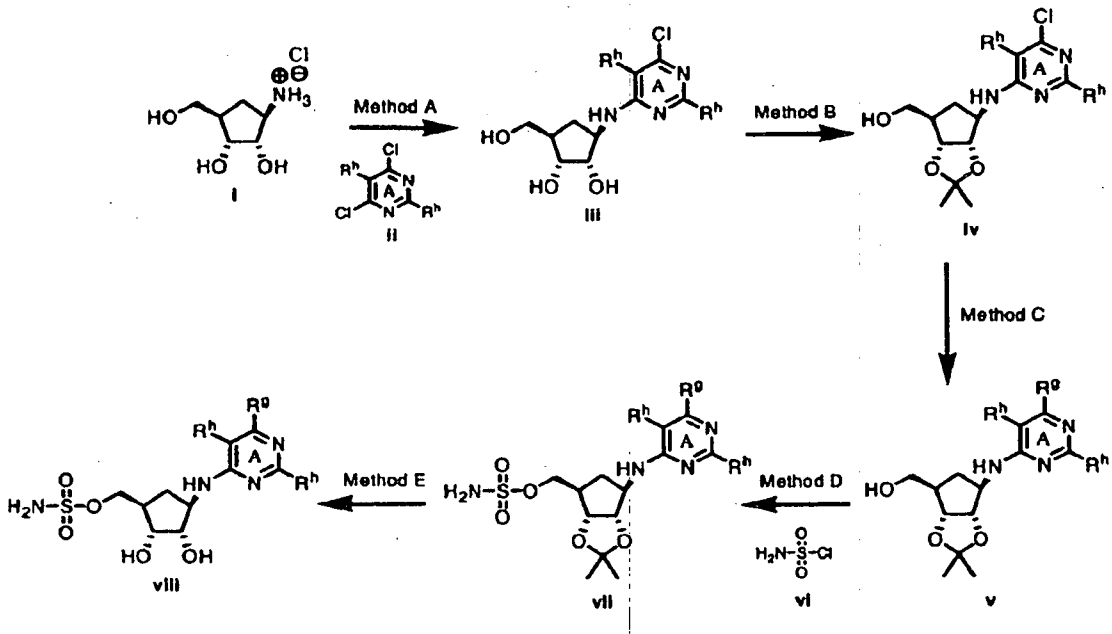
I-152 ((1S,3S)-3-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)methyl sulfamate

I-153 [(1S,2S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}-amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

General Synthetic Methodology

[0105] The compounds of the present invention can be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art and/or by reference to the schemes shown below and the synthetic examples that follow. Exemplary synthetic routes are set forth in Schemes 1-21 below, and in the Examples.

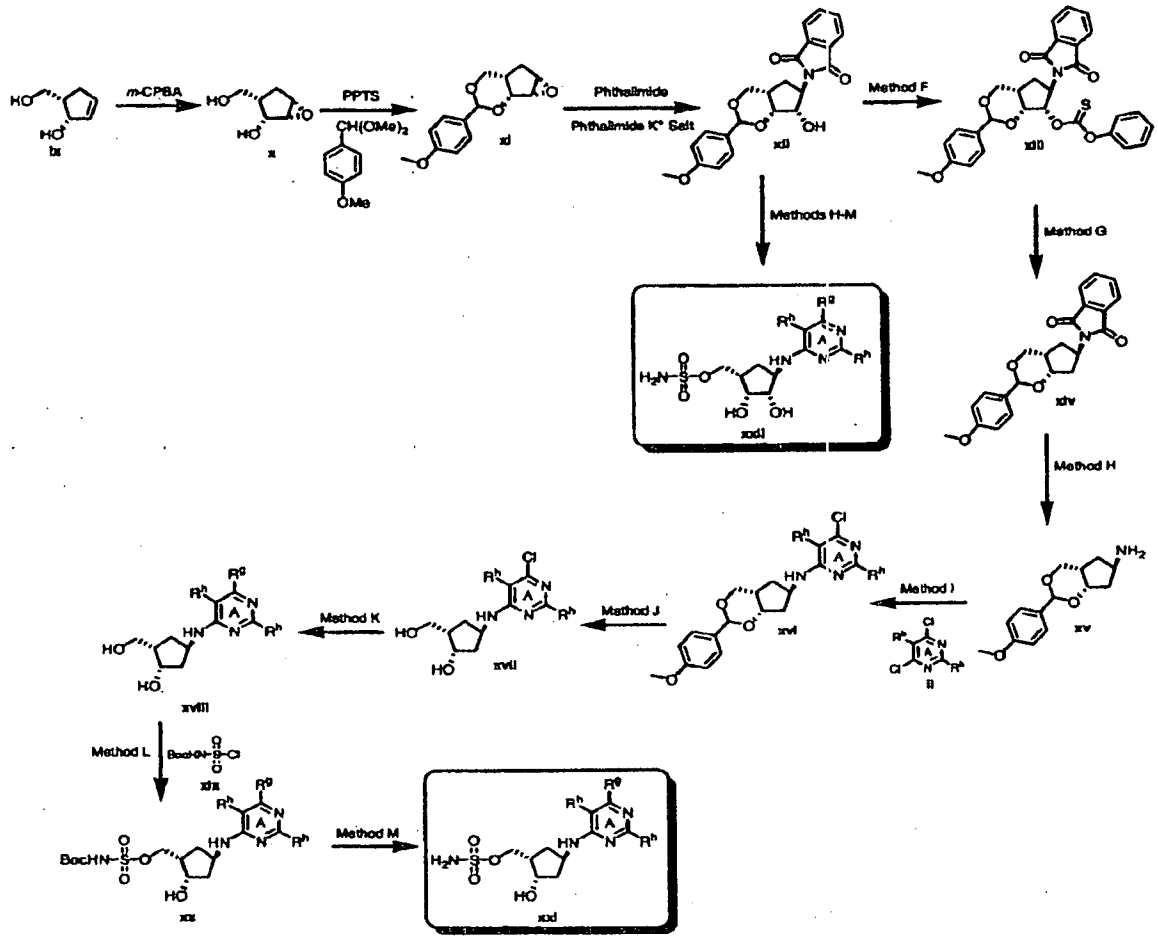
Scheme 1: **General route for the synthesis of 2- and 6-substituted ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamates**



[0106] Scheme 1 above shows a general route for preparing compounds of formula (*I-B*),wherein W is -NH- and R^c is -OH. Those of ordinary skill in the art will recognize that compounds of formula (*I-B*) wherein Ring **A** is other than pyrimidine can be prepared by the same general route, beginning with appropriate starting materials analogous to ii.

[0107] As shown in Scheme 1, conversion of **i** to the compounds of formula iii is accomplished by coupling with the appropriately substituted pyrimidines at elevated temperature in protic solvents, such as EtOH or BuOH, using an appropriate base, such as DIPEA or Et_3N in the presence of microwave irradiation (Method A). Selective protection of the vicinal diol of iii is effected at this stage by treatment with 2,2-dimethoxypropane in the presence of an organic acid, such as *p*-TsOH in a solvent, such as MeOH or acetone (Method B). Displacement of the aryl chloride of formula iv is achieved by coupling with the appropriately substituted nucleophile, such as an amine, alcohol or thiol at elevated temperature using microwave irradiation in the absence of solvent (Method C). Further treatment with freshly prepared chlorosulfonamide vi affords the sulfamates vii (Method D). Cleavage of the acetal by treatment with a strong acid, such as TFA, in the presence of water according to Method E yields compounds of formula viii.

Scheme 2: Route for the synthesis of 6-substituted [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)-amino]- 2-mono and 2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamates



[0108] Compounds of formula (*I-A*) can be prepared by the methods described in Scheme 2. Methods for the synthesis of the intermediate alkene diol ix are known (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2002**, *21*, 65-72). Upon treatment with *m*-CPBA, diol ix is converted to epoxy diol x. Subsequent protection of the diol using *p*-anisaldehyde dimethyl acetal in the presence of pyridinium *p*-toluenesulfonate provides epoxide xi. Opening of the epoxide using a mixture of phthalimide and phthalimide potassium salt in DMSO at elevated temperature affords alcohol xii. This alcohol is then alkylated by treatment with chlorophenylthionocarbonate and DMAP in DCM to afford thiocarbonate xiii (Method F). Deoxygenation at this stage is achieved by treatment with tris(trimethylsilyl)silane and air in toluene followed by BEt_3 in toluene to give xiv (Method

G). Subsequent deprotection with hydrazine in EtOH at elevated temperature gives amine xv (Method H).

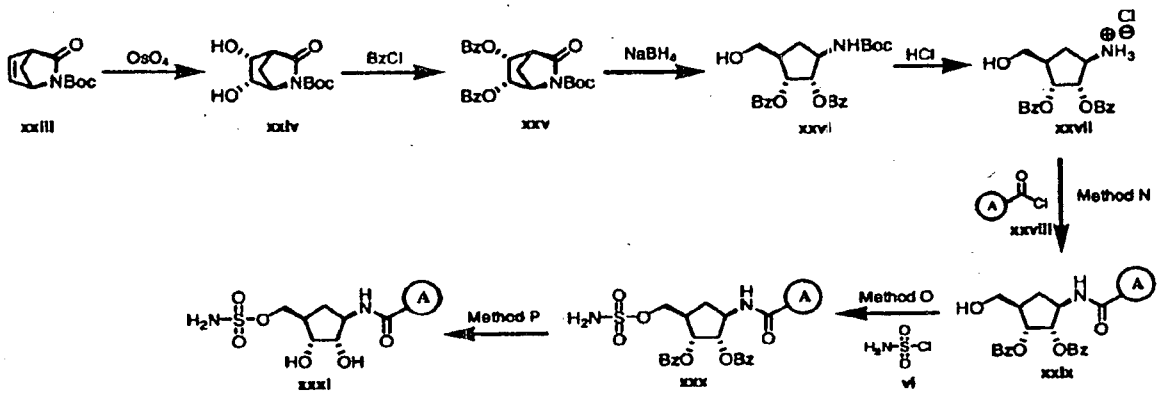
[0109] Conversion of amine xv to compounds of formula xvi is accomplished by coupling with the appropriately substituted pyrimidines at elevated temperature in protic solvents, such as EtOH or BuOH, using an appropriate base, such as Et_3N in a sealed tube (Method I). Again, those of ordinary skill in the art will recognize that compounds of formula xxi and xxii wherein Ring **A** is other than pyrimidine can be prepared by the same general route, using a starting material analogous to ii.

[0110] The treatment of compounds having the general formula xvi with an amine, such as benzylamine, in the absence of solvent at elevated temperatures using microwave irradiation results in deprotection of the diol, and then repeating the process in the presence of a base, such as DIPEA or Et_3N at elevated temperatures in a protic solvent, such as EtOH or BuOH using microwave irradiation affords substituted pyrimidines xviii (Methods J and K).

[0111] Methods for the synthesis of *tert*-butyl chlorosulfonylcarbamate xix are known (Hirayama *et al., Biorg. Med. Chem.*, 2002, *10*, 1509-1523), and this reagent is reacted selectively with the primary alcohol using a hindered base, such as 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine, in a solvent, such as ACN, to afford Boc sulfamates of formula xx (Method L). Removal of the siloxy group with a protic acid such as TFA (Method M) yields the compounds of formula xxi.

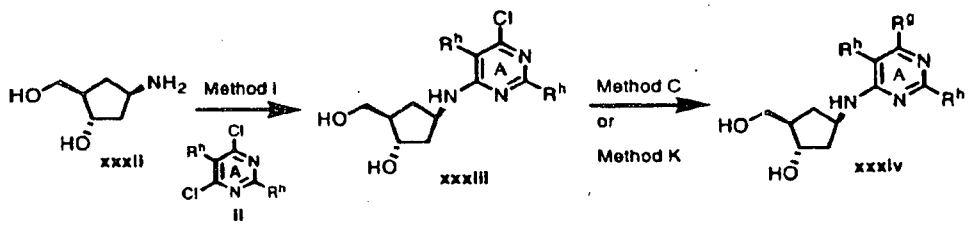
[0112] Alternatively, compound xii can be directly exposed to the conditions described in Methods H-M, to afford dihydroxycyclopentyl methyl sulfamates of formula xxii.

Scheme 3: General route for the synthesis of 4-amido substituted {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamates



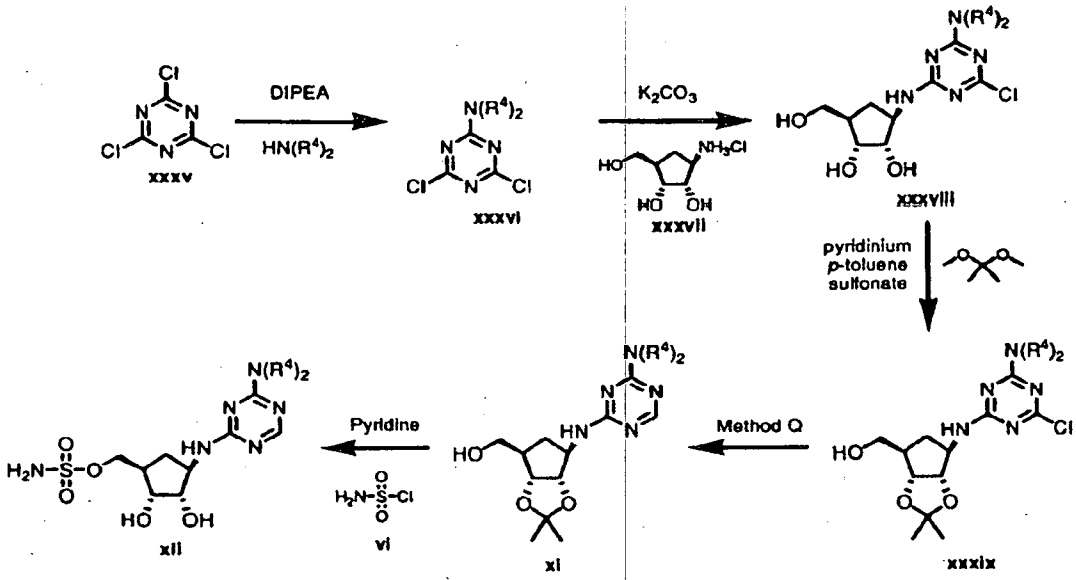
[0113] Compounds of formula (*I-B*), wherein W is -NHC(O)- can be prepared by the methods shown above in Scheme 3. Methods for the synthesis of bicyclic lactam xxiii are known (Daluge *et al.*, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2000, *19*, 297-327). Dihydroxylation using osmium tetroxide in the presence of an organic *N*-oxide, such as *N*-methylmorpholine oxide, in a solvent, such as acetone, gives diol xxiv. Global protection of both alcohols using benzyl chloride and a base, such as Et_3N, and a catalyst, such as DMAP, in a solvent, such as DCM, gives compound xxv. The resulting bicyclic lactam is reduced using $NaBH_4$ to afford Boc-protected amine xxvi, which is then deprotected upon treatment with HCl in the absence of water. The resulting secondary amine hydrochloride xxvii is treated with an acyl chloride of formula xxviii in the presence of a base, such as Et_3N or DIPEA, in an aprotic solvent, such as DCM to afford amides of formula xxix according to Method N. The primary alcohol of xxx is then sulfamoylated by treatment with chlorosulfonamide vi and a base, such as DBU, in a polar aprotic solvent, such as ACN (Method O). Global deprotection of both secondary alcohols using ammonia in a polar solvent, such as MeOH, yields final sulfamates of formula xxxi (Method P).

Scheme 4: Synthesis of 2- and 6-substituted [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamates



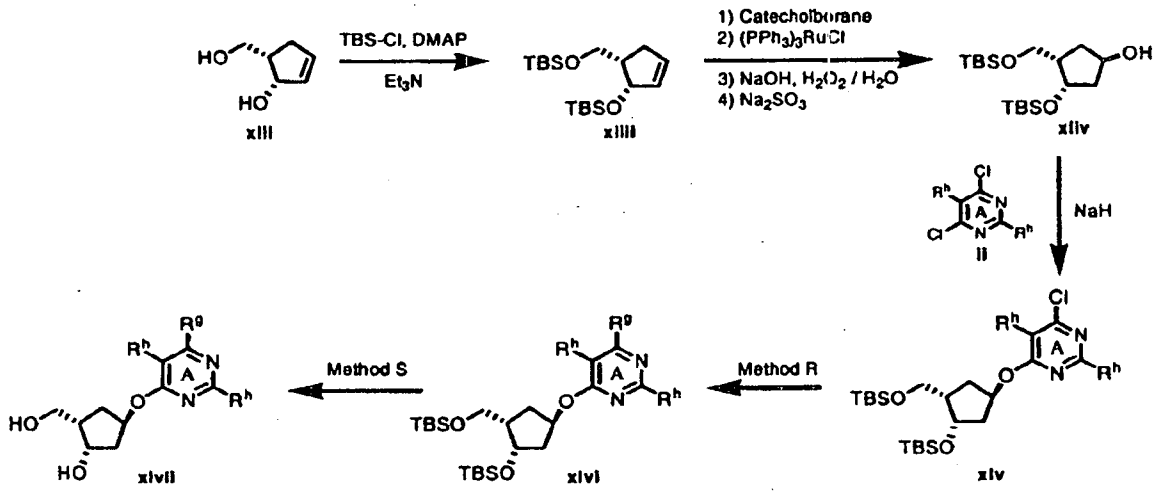
[0114] Compounds of formula (*I-B*), wherein W is -NH- and R^c and R^d are hydrogen can be prepared by the methods shown above in Scheme 4. Amino diol xxxii (Ober, M.; Muller, H.; Pieck, C.; Gierlich, J.; Carell, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 18143-18149) is treated with dichloropyrimidines of formula ii according to Method I to give chloropyrimidines of formula xxxiii. Further reaction with an appropriately substituted nucleophile according to Method C or Method K gives compounds of formula xxxiv. These diols are subsequently selectively sulfamoylated and deprotected according to Methods L-M as outlined in Scheme 2.

Scheme 5: Synthesis of [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate



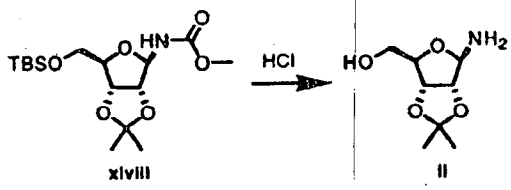
[0115] Compounds of formula (*I-B*), wherein Ring A is a triazine ring, can be prepared as shown in Scheme 5. Coupling of cyanuric chloride xxxv with a primary or secondary amine in a solvent such as THF using a base such as DIPEA at reduced temperature affords dichloride xxxvi. Displacement of one chloride with amine hydrochloride xxxvii, followed by selective protection of the vicinal hydroxyl groups using 2,2-dimethoxypropane in the presence of pyridinium *p*-toluene sulfonate affords alcohol xxxix. Removal of the remaining aryl chloride using hydrogen in the presence of palladium on carbon (Method Q), followed by sulfamoylation using chlorosulfonamide vi gives sulfamate xli.

Scheme 6: General route for synthesis of 2- and 6-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamates



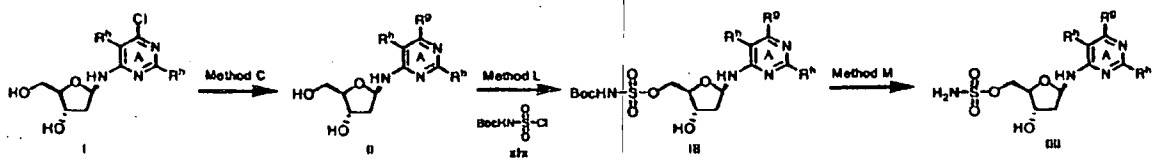
[0116] Compounds of formula (*I-A*), wherein W is -O- can be prepared as depicted above in Scheme 6. Methods for the synthesis of diol **xlii** are known (MacKeith *et al.*, *Biorg. Med. Chem.*, **1994**, 2, 387-394), and this reagent is bis-protected using TBS-Cl and Et_3N in the presence of DMAP at elevated temperatures. Subsequent hydroboration-oxidation using catecholborane and Wilkinson's catalyst followed by NaOH, hydrogen peroxide and finally sodium sulfite yields cyclopentanol **xliv**. This secondary alcohol is deprotonated with the use of sodium hydride, and then reacted with dichloropyrimidines of formula **ii** at reduced temperature to afford coupled chloropyrimidines of formula **xlv**. Displacement of the aryl chloride is achieved by coupling with the appropriately substituted nucleophile, such as an amine, alcohol or thiol at elevated temperature using microwave irradiation in a solvent, such as BuOH (Method R). Global deprotection of the silyl ethers using a fluoride reagent, such as TBAF according to Method S gives diols of formula **xlvii**. Compounds of formula **xlvii** are then selectively sulfamoylated and deprotected according to Methods L-M as outlined in Scheme 2.

Scheme 7: **General route for synthesis of 2- and 6-substituted ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(pyrimidin-4-yl)amino]-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl sulfamates**



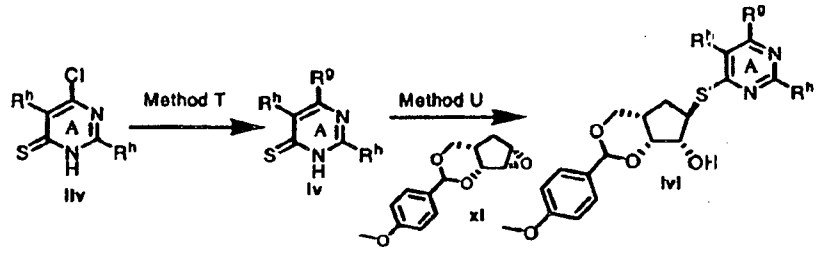
[0117] Compounds of formula (*I-B*), wherein W is -NH- and Y = -O- can be prepared as shown above in Scheme 7. Methods for the synthesis of methyl carbamate **xlviii** are known (Nicolaou *et al., J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6234-6235). Deprotection using an acid, such as HCl in the absence of water affords amino alcohol **il**. Compound **il** is then substituted with the appropriate substituents according to Methods A, then C-E and carried on to compounds of formula (*I-B*) according to Scheme 1.

Scheme 8: **General route for synthesis of 2- and 6-substituted ((2*R*,3*S*,5*R*)-5-[(pyrimidin-4-yl)amino]-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl sulfamates**



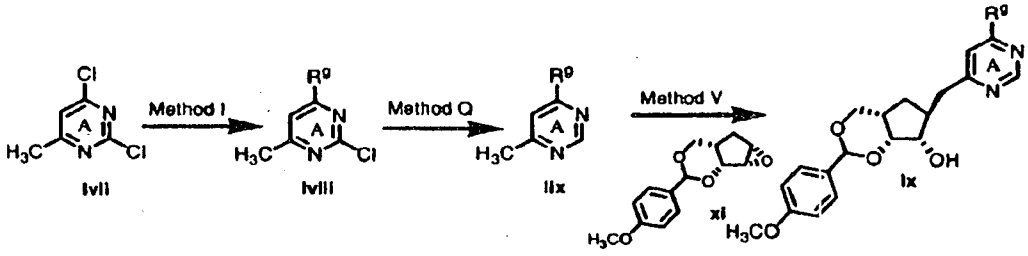
[0118] A general route for the synthesis of compounds of formula (*I-B*), wherein W is -NH-, Y = -O- and R^c is -H is outlined above in Scheme 8. Compounds of formula **l** are known (Kita, *et al., J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 554-561). Displacement of the aryl chloride using an appropriately substituted nucleophile according to Method C gives pyrimidines of formula **li**. Compound **li** is then selectively sulfamoylated and deprotected to give the final compounds according to Scheme 2 (Methods L-M).

Scheme 9: General route for synthesis of 2- and 6-substituted ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)sulfanyl]-2-mono and 2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamates



[0119] The synthesis of compounds of formula (*I-A*), wherein W is -S- and R^c is -OH is described in Scheme 9. The coupling of compounds of formula **liv** with a nucleophile, such as an amine takes place in a solvent, such as DMF to afford substituted compounds of formula **lv** (Method T). Subsequent opening of epoxide **xi** using a base, such as potassium carbonate in a solvent, such as DMF affords alcohol **lvi** (Method U). Compound **lvi** is then optionally deoxygenated (Methods F-G) and substituted with the appropriate substituents according to Methods J, then L-M and carried on to compounds of formula (*I-A*) according to Scheme 2.

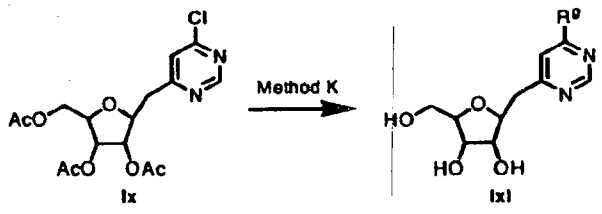
Scheme 10: General route for synthesis of 2- and 6-substituted ((1*S*,2*S*,4*S*)-4-[(pyrimidin-4-yl)methyl]-2-mono and 2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamates



[0120] Compounds of formula (*I-A*), wherein W is $-CH_2-$ can be prepared as shown above in Scheme 10. Methyl pyrimidines of formula **lvii** are coupled with a nucleophile, such as an amine according to Method I to give 2-chloropyrimidines of formula **lviii**. Hydro-dechlorination according to Method Q gives methylpyrimidines of formula **lviii**. Deprotonation of the methyl group of **lviii** is effected by treatment with a strong base, such as phenyllithium, and this carbanion is used to open epoxide **xi** (Method V). Resulting compounds of formula **lix** are then optionally deoxygenated (Methods F-G), deprotected

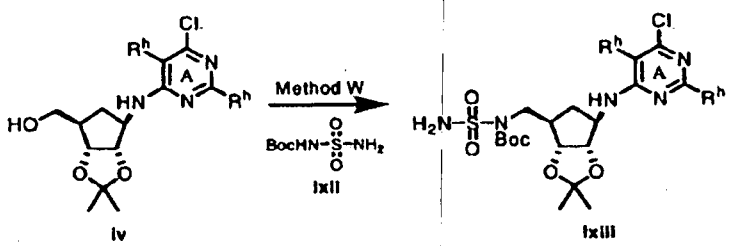
and selectively sulfamoylated (Methods J, then L-M) carried on to compounds of formula (*I-A*) according to Scheme 2.

Scheme 11: General route for synthesis of 2- and 6-substituted ((2*S*,3*S*,5*S*)-5-[(pyrimidin-4-yl)methyl]-3-mono and 3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)-methyl sulfamates



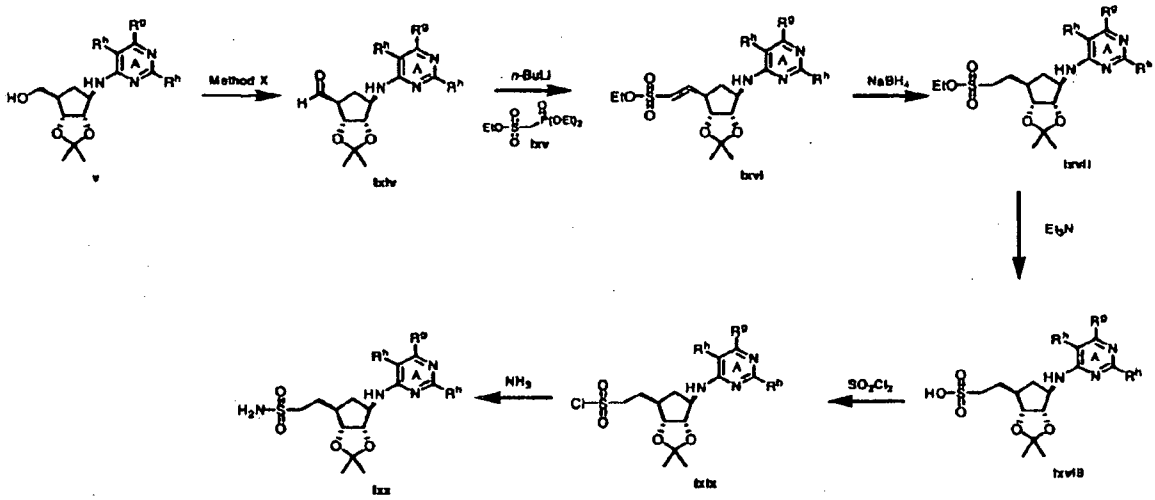
[0121] Compounds of formula (*I*), wherein W is $-CH_2-$ and Y = –O- can be prepared above in Scheme 11. Compound Ix is known (Renz, *et al., Liebigs Annalen der Chemie*, **1986**, *6*, 957-966). Coupling with an appropriately substituted nucleophile, such as an amine according to Method K gives the substituted, fully deprotected triol Ixi. Compounds of formula Ixi are then carried on according to Scheme 2 (Methods L-M).

Scheme 12: General route for synthesis of 2- and 6-substituted *N*-[((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl]sulfamides



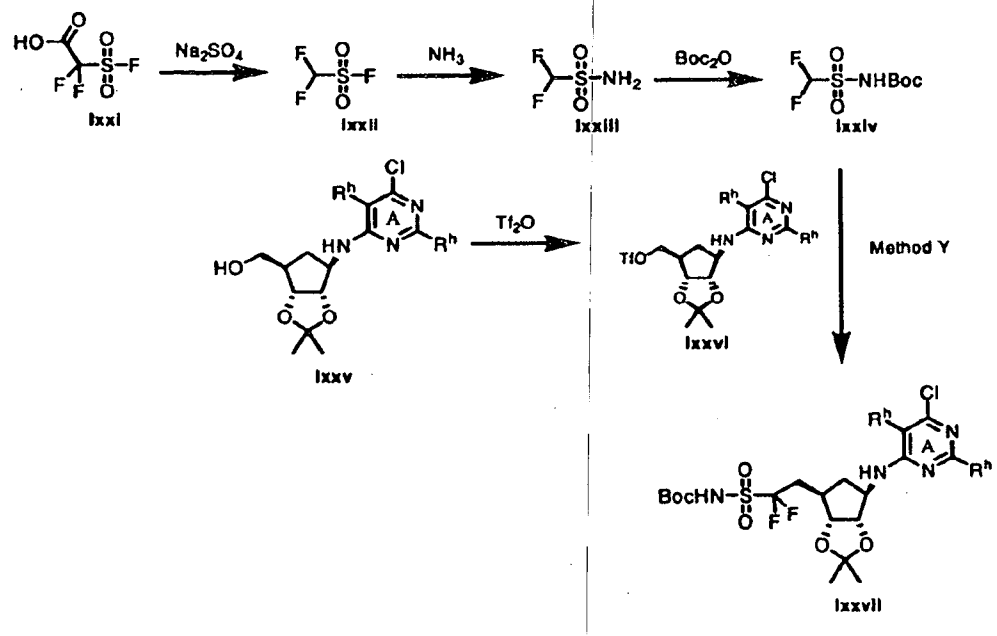
[0122] Compounds of formula (*I-B*) wherein X = –NH– can be prepared by the methods outlined in Scheme 12. Methods for the synthesis of *tert*-butyl (aminosulfonyl)-carbamate Ixii are known (Masui, *et al., Tet. Lett.*, **2004**, *45*, 1853-1856). Compounds of formula iv are coupled with this carbamate in the presence of an azodicarboxylate, such as diisobutyl azodicarboxylate in the presence of triphenylphosphine in a solvent, such as EtOAc to give Boc-protected compounds of formula Ixiii (Method W). These compounds are then substituted with the appropriate substituents and globally deprotected to give compounds of formula (*I-B*) according to Methods T and E (Schemes 9 and 1).

Scheme 13: Route to the synthesis of 2- and 6-substituted 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl)ethanesulfonamides



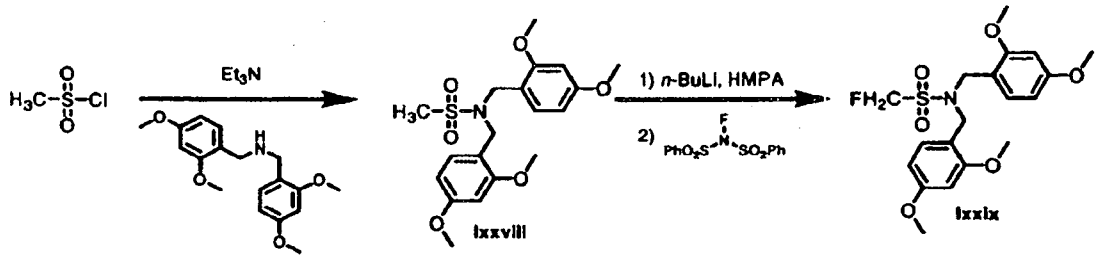
[0123] Compounds of formula (*I-B*) wherein X = CH_2 can be prepared by the methods outlined in Scheme 13. Compounds of formula **v** are oxidized using an oxidizing agent, such as Dess-Martin periodinane in a solvent, such as DCM (Method X). Methods for the synthesis of **lxv** are known (Carretero, *et al.*, *Tetrahedron.*, 1987, 43, 5125-5134), and this compound is deprotonated using *n*-BuLi in THF and added to aldehyde **lxiv** to afford alkenes of formula **lxvi**. Reduction of the double bond using $NaBH_4$ in EtOH, followed by heating of the resulting sulfonate ester with Et_3N in DCM using microwave irradiation yields sulfonic acid **lxviii**. Treatment with thionyl chloride at reduced temperature in DCM in the presence of a catalyst, such as DMF gives sulfonyl chlorides of formula **lxix**. Finally, treatment with ammonia in a solvent, such as 1,4-dioxane in the presence of DIPEA in DCM at reduced temperatures yields sulfonamides of formula **lxx**.

Scheme 14: Route to the synthesis of 2- and 6-substituted 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl)-1,1-difluoroethanesulfonamides



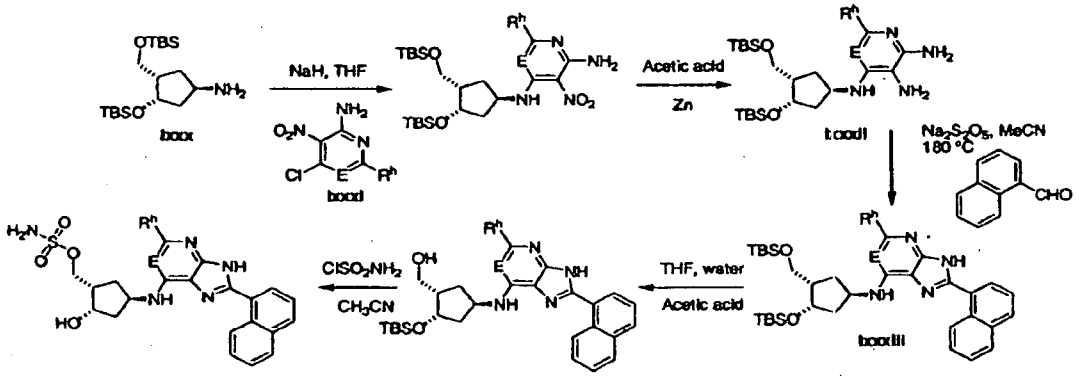
[0124] Compounds of formula (*I-B*) wherein X = CF_2 can be prepared by the methods outlined in Scheme 14. Carboxylic acid lxxi is decarboxylated using sodium sulfate in water to give sulfonyl fluoride lxxii, which is then converted to the corresponding sulfonamide using ammonia in 1,4-dioxane. Boc-protection of the nitrogen using Boc anhydride in the presence of DMAP and Et_3N in DCM yields Boc sulfonamide lxxiv. Deprotonation of the CF_2H group using a strong base, such as LiHMDS at reduced temperature in a solvent, such as THF followed by treatment with triflates of formula lxxvi (generated by treatment of alcohol lxxv with trifluoroacetic anhydride and Et_3N in DCM) gives compounds of formula lxxvii (Method Y). These compounds are then substituted with the appropriate substituents and globally deprotected to give compounds of formula (*I-B*) according to Methods T and E (Schemes 9 and 1).

Scheme 15: Route to the synthesis of 2- and 6-substituted 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl)-1-fluoroethanesulfonamides



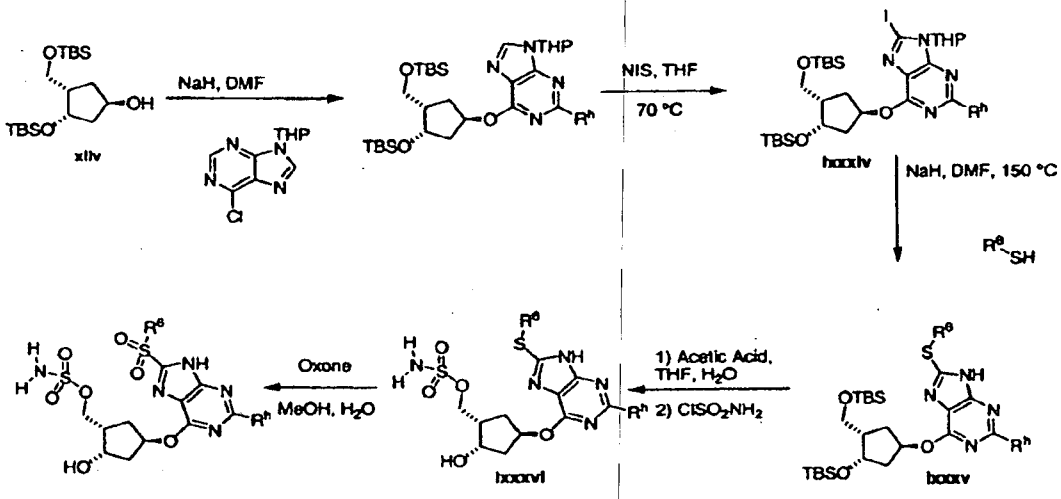
[0125] Compounds of formula (*I*) wherein X = CHF can be prepared by the methods outlined in Scheme 15. Methanesulfonyl chloride is coupled with bis(2,4-dimethoxybenzyl)-amine in the presence of Et_3N and DMAP in DCM to give sulfonamide lxxviii. Further treatment with *n*-BuLi and HMPA in THF at reduced temperature followed by *N*-fluorobenzenesulfonimide gives fluoromethylsulfonamide lxxix. This compound is then taken on to compounds of formula (*I*) by the procedures described in Scheme 14.

Scheme 16: Route to the synthesis of substituted 2 ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(2-phenyl-3H-imidazo-pyridin-7-ylamino)cyclopentyl)methyl sulfamates



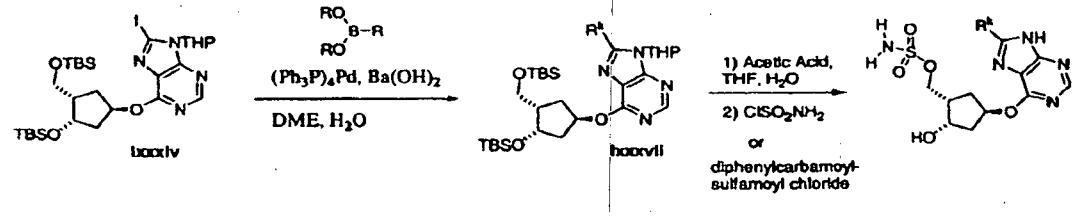
[0126] Compounds of formula (*VII-A*) wherein W = NH can be prepared by the methods outlined in Scheme 16. The sodium salt of lxxx, which is prepared as in Example 128a-c below, is condensed with a nitro aromatic lxxxi. Subsequently reduction with Zinc in acetic acid provides lxxxii. Oxidative coupling of an appropriate aldehyde such as napthaldehyde in the presence of $Na_2S_2O_5$ provides compounds of the general formula lxxxiii. Deprotection with acetic acid in water/THF (*Tetrahedron Lett.* **1998**, *29*, 6331) followed by sulfamation with chlorosulfonamide and concomitant deprotection of the secondary hydroxyl provides compounds of the general formula *VII-A*.

Scheme 17: Representative route to the synthesis of substituted ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(8-(sulfonyl)-9H-purin-6-yloxy)cyclopentyl)methyl sulfamates



[0127] Compounds of formula (*VII-A*) wherein W = O and R^k = -SO_2R^6 can be prepared by the methods outlined in Scheme 17. The sodium salt of xliv is condensed with 6-chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine, which is subsequently iodinated with NIS in THF to provide compound lxxxiv. The sodium salt of an aryl thiolate, such as 3-methylbenzenethiol, is condensed in DMF to provide the intermediate lxxxv which, after deprotection and sulfamation as previously described, provides compound lxxxvi. Exposure to oxidative conditions such as Oxone in aqueous methanol provides compounds of general formula *VI*.

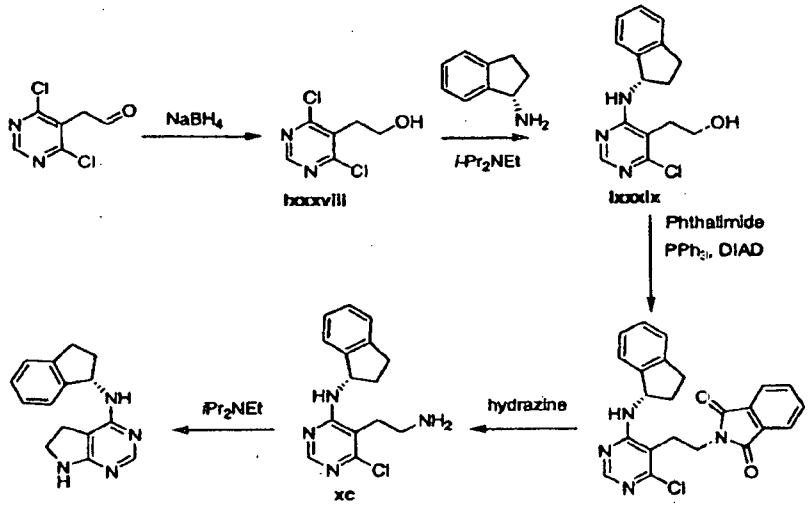
Scheme 18: Route to the synthesis of 9-substituted ((1S,2S,4R)-4-(9H-purin-6-yloxy)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamates



[0128] Compounds of formula (*VII*) wherein W = O and R^k = aryl and heteroaryl can be prepared by the methods outlined in Scheme 18. Pd-mediated coupling of intermediates of the form lxxxiv with boronic acids provides compounds of form lxxxvii. Deprotection followed by sulfamation with a chlorosulfonamide or diphenylcarbamoylsulfamoyl chloride (prepared in a manner similar to U.S. Pat. Appl. Publ. (2005) ,US 2005282797 A1)followed

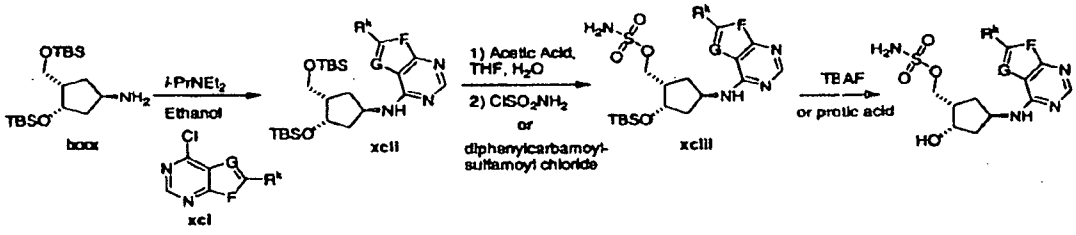
by removal of the secondary siloxy group with a protic acid, such as HCl, provides compounds of the general formula *VII*.

Scheme 19: Synthesis of (S)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine.



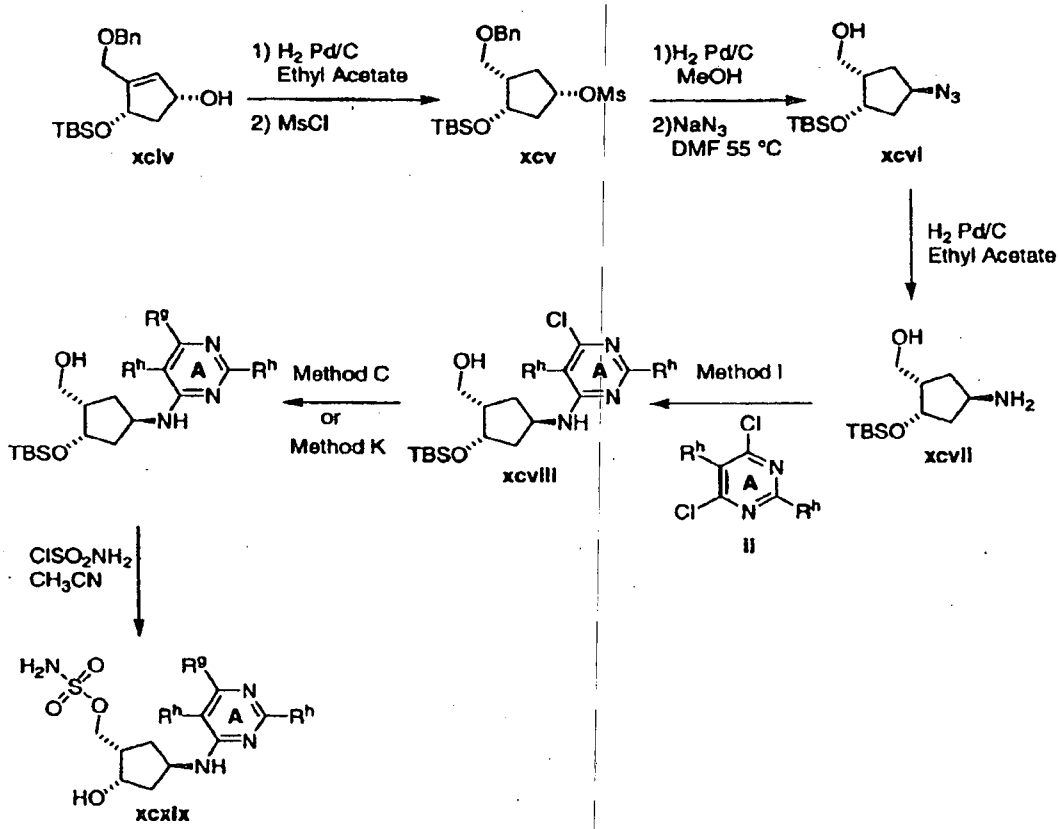
[0129] (S)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)indolin-4-amine is synthesized as illustrated in Scheme 19. Reduction of 2-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)acetaldehyde with sodium borohydride provides alcohol lxxxviii, which is subsequently condensed with an appropriate aminoindane such as (S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amine to provide the substituted pyrimidine lxxxix. Displacement under Mitsunobu type conditions with phthalimide and DIAD, followed by removal of the phthaloyl group with hydrazine, provides the amine intermediate xc. Cyclization under basic conditions provides the final compound (S)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine.

Scheme 20: Synthesis of substituted ((1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-(pyrimidin-4-ylamino)cyclopentyl)methyl sulfamates.



[0130] Compounds of formula (*VI*) wherein W = NH can be prepared by the methods outlined in Scheme 20. Amine lxxx is condensed with chlorosubstituted heterocycles of type xci to provide a product represented as xcii. Deprotection of the primary siloxy group with aqueous acetic acid followed by sulfamation with chlorosulfonamide or diphenylcarbamoylsulfamoyl chloride provides intermediates of form xciii. Removal of the primary hydroxyl group with a Fluoride source, such as TBAF, or protic acid, such as HCl provides the final compound of formula *VI*.

Scheme 21: Route to the synthesis of 2- and 6-substituted 2-((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl)-1-fluoroethanesulfonamides



[0131] As shown in Scheme 21, conversion of xciv (Ruediger, E; Martel, A; Meanwell, N; Solomon, C; Turmel, B. *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 739-742) to the compounds of formula *I-A* wherein W = NH is accomplished by palladium catalyzed hydrogenation followed by mesylate formation to give xcv. Hydrogenolysis of the primary benzyl group followed by displacement of the mesylate using sodium azide in DMF yields xcvi. Exposure of xcvi to hydrogenation conditions yields the desired amino alcohol xcvii, which can

subsequently be used in coupling reactions with a chloro-substituted heterocycle such as ii. Displacement of the aryl chloride of formula xcviii is achieved by coupling with the appropriately substituted nucleophile, such as an amine, alcohol or thiol at elevated temperature using microwave irradiation in the absence of solvent (see Method C). Further treatment with freshly prepared chlorosulfonamide vi followed by cleavage of the TBS-protecting group using a suitable reagent, such as TBAF, HF pyridine, or HCl. affords the sulfamates *I-A* as represented by xcxix.

Uses of Compounds of the Invention

[0132] The compounds of this invention are useful inhibitors of E1 enzyme activity. In particular, the compounds are designed to be inhibitors of NAE, UAE, and/or SAE. Inhibitors are meant to include compounds which reduce the promoting effects of E1 enzymes in ubl conjugation to target proteins (*e.g.*, reduction of ubiquitination, neddylation, sumoylation), reduce intracellular signaling mediated by ubl conjugation, and/or reduce proteolysis mediated by ubl conjugation (*e.g.*, inhibition of cullin-dependent ubiquitination and proteolysis (*e.g.*, the ubiquitin-proteasome pathway)). Thus, the compounds of this invention may be assayed for their ability to inhibit the E1 enzyme *in vitro* or *in vivo*, or in cells or animal models according to methods provided in further detail herein, or methods known in the art. The compounds may be assessed for their ability to bind or mediate E1 enzyme activity directly. Alternatively, the activity of compounds may be assessed through indirect cellular assays, or assays measuring downstream effects of E1 activation to assess inhibition of downstream effects of E1 inhibition (*e.g.*, inhibition of cullin- dependent ubiquitination and proteolysis). For example, activity may be assessed by detection of ubl-conjugated substrates (*e.g.*, ubl-conjugated E2s, neddylated cullins, ubiquitinated substrates, sumoylated substrates); detection of downstream protein substrate stabilization (*e.g.*, stabilization of p27, stabilization of IκB); detection of inhibition of UPP activity; detection of downstream effects of protein E1 inhibition and substrate stabilization (*e.g.*, reporter assays, *e.g.*, NFκB reporter assays, p27 reporter assays). Assays for assessing activities are described below in the Experimental section and/or are known in the art.

[0133] One embodiment of this invention relates to a composition comprising a compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier. It will be appreciated that the compounds of this invention may be derivatized at functional groups to provide prodrug derivatives which are capable of conversion back to the parent compounds *in vivo*. Examples of such prodrugs include the physiologically acceptable and metabolically labile ester derivatives, such as

methoxymethyl esters, methylthiomethyl esters, or pivaloyloxymethyl esters derived from a hydroxyl group of the compound or a carbamoyl moiety derived from an amino group of the compound. Additionally, any physiologically acceptable equivalents of the present compounds, similar to the metabolically labile esters or carbamates, which are capable of producing the parent compounds described herein in vivo, are within the scope of this invention.

[0134] If pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the invention are utilized in these compositions, the salts preferably are derived from inorganic or organic acids and bases. For reviews of suitable salts, see, *e.g.*, Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

[0135] Nonlimiting examples of suitable acid addition salts include the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzene sulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphor sulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, lucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenyl-propionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate.

[0136] Suitable base addition salts include, without limitation, ammonium salts, alkali metal salts, such as sodium and potassium salts, alkaline earth metal salts, such as calcium and magnesium salts, salts with organic bases, such as dicyclohexylamine salts, *N*-methyl-D-glucamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine, and so forth.

[0137] In certain particular embodiments, the invention relates to a base addition salt of a compound of formula *I* formed by deprotonation of the sulfamate (X = O) moiety, the sulfamide (X = NH) moiety, or the sulfonamide ($X = CH_2$) moiety, as applicable. In some such embodiments, the invention relates to a sodium or potassium salt of a compound of formula *I*.

[0138] Also, basic nitrogen-containing groups may be quaternized with such agents as lower alkyl halides, such as methyl, ethyl, propyl, and butyl chloride, bromides and iodides; dialkyl sulfates, such as dimethyl, diethyl, dibutyl and diamyl sulfates, long chain halides such as decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides, aralkyl

halides, such as benzyl and phenethyl bromides and others. Water or oil-soluble or dispersible products are thereby obtained.

[0139] The pharmaceutical compositions of the invention preferably are in a form suitable for administration to a recipient subject, preferably a mammal, more preferably a human. The term "pharmaceutically acceptable carrier" is used herein to refer to a material that is compatible with the recipient subject, and is suitable for delivering an active agent to the target site without terminating the activity of the agent. The toxicity or adverse effects, if any, associated with the carrier preferably are commensurate with a reasonable risk/benefit ratio for the intended use of the active agent.

[0140] The pharmaceutical compositions of the invention can be manufactured by methods well known in the art such as conventional granulating, mixing, dissolving, encapsulating, lyophilizing, or emulsifying processes, among others. Compositions may be produced in various forms, including granules, precipitates, or particulates, powders, including freeze dried, rotary dried or spray dried powders, amorphous powders, tablets, capsules, syrup, suppositories, injections, emulsions, elixirs, suspensions or solutions. Formulations may optionally contain stabilizers, pH modifiers, surfactants, solubilizing agents, bioavailability modifiers and combinations of these.

[0141] Pharmaceutically acceptable carriers that may be used in these compositions include, but are not limited to, ion exchangers, alumina, aluminum stearate, lecithin, serum proteins, such as human serum albumin, buffer substances such as phosphates or carbonates, glycine, sorbic acid, potassium sorbate, partial glyceride mixtures of saturated vegetable fatty acids, water, salts or electrolytes, such as protamine sulfate, disodium hydrogen phosphate, potassium hydrogen phosphate, sodium chloride, zinc salts, colloidal silica, magnesium trisilicate, polyvinyl pyrrolidone, cellulose-based substances, polyethylene glycol, sodium carboxymethylcellulose, polyacrylates, waxes, polyethylene-polyoxypropylene-block polymers, polyethylene glycol and wool fat.

[0142] According to a preferred embodiment, the compositions of this invention are formulated for pharmaceutical administration to a mammal, preferably a human being. Such pharmaceutical compositions of the present invention may be administered orally, parenterally, by inhalation spray, topically, rectally, nasally, buccally, vaginally or via an implanted reservoir. The term "parenteral" as used herein includes subcutaneous, intravenous, intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, intra-synovial, intrasternal, intrathecal, intrahepatic, intralesional and intracranial injection or infusion techniques. Preferably, the compositions are administered orally, intravenously, or subcutaneously. The

formulations of the invention may be designed to be short-acting, fast-releasing, or long-acting. Still further, compounds can be administered in a local rather than systemic means, such as administration (*e.g.*, by injection) at a tumor site.

[0143] Pharmaceutical formulations may be prepared as liquid suspensions or solutions using a liquid, such as, but not limited to, an oil, water, an alcohol, and combinations of these. Solubilizing agents such as cyclodextrins may be included. Pharmaceutically suitable surfactants, suspending agents, or emulsifying agents, may be added for oral or parenteral administration. Suspensions may include oils, such as but not limited to, peanut oil, sesame oil, cottonseed oil, corn oil and olive oil. Suspension preparation may also contain esters of fatty acids such as ethyl oleate, isopropyl myristate, fatty acid glycerides and acetylated fatty acid glycerides. Suspension formulations may include alcohols, such as, but not limited to, ethanol, isopropyl alcohol, hexadecyl alcohol, glycerol and propylene glycol. Ethers, such as but not limited to, poly(ethyleneglycol), petroleum hydrocarbons such as mineral oil and petrolatum; and water may also be used in suspension formulations.

[0144] Sterile injectable forms of the compositions of this invention may be aqueous or oleaginous suspension. These suspensions may be formulated according to techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose, any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or di-glycerides. Fatty acids, such as oleic acid and its glyceride derivatives are useful in the preparation of injectables, as are natural pharmaceutically-acceptable oils, such as olive oil or castor oil, especially in their polyoxyethylated versions. These oil solutions or suspensions may also contain a long-chain alcohol diluent or dispersant, such as carboxymethyl cellulose or similar dispersing agents which are commonly used in the formulation of pharmaceutically acceptable dosage forms including emulsions and suspensions. Other commonly used surfactants, such as Tweens, Spans and other emulsifying agents or bioavailability enhancers which are commonly used in the manufacture of pharmaceutically acceptable solid, liquid, or other dosage forms may also be used for the purposes of formulation. Compounds may be formulated for parenteral

administration by injection such as by bolus injection or continuous infusion. A unit dosage form for injection may be in ampoules or in multi- dose containers.

[0145] The pharmaceutical compositions of this invention may be orally administered in any orally acceptable dosage form including, but not limited to, capsules, tablets, aqueous suspensions or solutions. When aqueous suspensions are required for oral use, the active ingredient is combined with emulsifying and suspending agents. If desired, certain sweetening, flavoring or coloring agents may also be added. For oral administration in a capsule form, useful diluents include lactose and dried cornstarch. In the case of tablets for oral use, carriers that are commonly used include lactose and corn starch. Lubricating agents, such as magnesium stearate, are also typically added. Coatings may be used for a variety of purposes; *e.g.*, to mask taste, to affect the site of dissolution or absorption, or to prolong drug action. Coatings may be applied to a tablet or to granulated particles for use in a capsule.

[0146] Alternatively, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered in the form of suppositories for rectal administration. These may be prepared by mixing the agent with a suitable non-irritating excipient which is solid at room temperature but liquid at rectal temperature and therefore will melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter, beeswax and polyethylene glycols.

[0147] The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered topically, especially when the target of treatment includes areas or organs readily accessible by topical application, including diseases of the eye, the skin, or the lower intestinal tract. Suitable topical formulations are readily prepared for each of these areas or organs.

[0148] Topical application for the lower intestinal tract may be effected in a rectal suppository formulation (see above) or in a suitable enema formulation. Topically-transdermal patches may also be used. For topical applications, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable ointment containing the active component suspended or dissolved in one or more carriers. Carriers for topical administration of the compounds of this invention include, but are not limited to, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene, polyoxypropylene compound, emulsifying wax and water. Alternatively, the pharmaceutical compositions may be formulated in a suitable lotion or cream containing the active components suspended or dissolved in one or more pharmaceutically acceptable carriers. Suitable carriers include, but are not limited to, mineral oil, sorbitan monostearate,

polysorbate 60, cetyl esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol and water.

[0149] For ophthalmic use, the pharmaceutical compositions may be formulated as micronized suspensions in isotonic, pH adjusted sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted sterile saline, either with our without a preservative such as benzylalkonium chloride. Alternatively, for ophthalmic uses, the pharmaceutical compositions may be formulated in an ointment such as petrolatum.

[0150] The pharmaceutical compositions of this invention may also be administered by nasal aerosol or inhalation. Such compositions are prepared according to techniques well known in the art of pharmaceutical formulation and may be prepared as solutions in saline, employing benzyl alcohol or other suitable preservatives, absorption promoters to enhance bioavailability, fluorocarbons, and/or other conventional solubilizing or dispersing agents.

[0151] The pharmaceutical compositions of this invention are particularly useful in therapeutic applications relating to disorders as described herein (*e.g.*, proliferation disorders, *e.g.*, cancers, inflammatory, neurodegenerative disorders). Preferably, the composition is formulated for administration to a patient having or at risk of developing or experiencing a recurrence of the relevant disorder being treated. The term "patient", as used herein, means an animal, preferably a mammal, more preferably a human. Preferred pharmaceutical compositions of the invention are those formulated for oral, intravenous, or subcutaneous administration. However, any of the above dosage forms containing a therapeutically effective amount of a compound of the invention are well within the bounds of routine experimentation and therefore, well within the scope of the instant invention. In certain embodiments, the pharmaceutical composition of the invention may further comprise another therapeutic agent. Preferably, such other therapeutic agent is one normally administered to patients with the disorder, disease or condition being treated.

[0152] By "therapeutically effective amount" is meant an amount of compound or composition sufficient, upon single or multiple dose administration, to cause a detectable decrease in E1 enzyme activity and/or the severity of the disorder or disease state being treated. "Therapeutically effective amount" is also intended to include an amount sufficient to treat a cell, prolong or prevent advancement of the disorder or disease state being treated (*e.g.*, prevent additional tumor growth of a cancer, prevent additional inflammatory response), ameliorate, alleviate, relieve, or improve a subject's symptoms of the a disorder beyond that expected in the absence of such treatment. The amount of E1 enzyme inhibitor required will depend on the particular compound of the composition given, the type of

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

[0153] One embodiment of the invention relates to a method of inhibiting or decreasing E1 enzyme activity in a sample comprising contacting the sample with a compound of this invention, or composition comprising a compound of the invention. The sample, as used herein, includes, without limitation, sample comprising purified or partially purified E1 enzyme, cultured cells or extracts of cell cultures; biopsied cells or fluid obtained from a mammal, or extracts thereof; and body fluid (*e.g.*, blood, serum, saliva, urine, feces, semen, tears) or extracts thereof. Inhibition of E1 enzyme activity in a sample may be carried out *in vitro* or *in vivo, in cellulo,* or *in situ.*

[0154] In another embodiment, the invention provides a method for treating a patient having a disorder, a symptom of a disorder, at risk of developing, or experiencing a recurrence of a disorder, comprising administering to the patient a compound or pharmaceutical composition according to the invention. Treating can be to cure, heal, alleviate, relieve, alter, remedy, ameliorate, palliate, improve or affect the disorder, the symptoms of the disorder or the predisposition toward the disorder. While not wishing to be bound by theory, treating is believed to cause the inhibition of growth, ablation, or killing of a cell or tissue *in vitro* or *in vivo,* or otherwise reduce capacity of a cell or tissue (*e.g.*, an aberrant cell, a diseased tissue) to mediate a disorder, *e.g.*, a disorder as described herein (*e.g.*, a proliferative disorder, *e.g.*, a cancer, inflammatory disorder). As used herein, "inhibiting the growth" or "inhibition of growth" of a cell or tissue (*e.g.*, a proliferative cell, tumor tissue) refers to slowing, interrupting, arresting or stopping its growth and metastases and does not necessarily indicate a total elimination of growth.

[0155] Disease applications include those disorders in which inhibition of E1 enzyme activity is detrimental to survival and/or expansion of diseased cells or tissue (*e.g.*, cells are sensitive to E1 inhibition; inhibition of E1 activity disrupts disease mechanisms; reduction of E1 activity stabilizes protein which are inhibitors of disease mechanisms; reduction of E1 activity results in inhibition of proteins which are activators of disease mechanisms). Disease applications are also intended to include any disorder, disease or condition which requires effective cullin and/or ubiquitination activity, which activity can be regulated by diminishing E1 enzyme activity (*e.g.*, NAE, UAE activity).

[0156] For example, methods of the invention are useful in treatment of disorders involving cellular proliferation, including, but not limited to, disorders which require an effective cullin- dependent ubiquitination and proteolysis pathway (*e.g.*, the ubiquitin proteasome pathway) for maintenance and/or progression of the disease state. The methods of the invention are useful in treatment of disorders mediated via proteins(*e.g.*, NFκB activation, $p27^{Kip}$ activation, $p21^{WAF/CIP1}$ activation, p53 activation) which are regulated by E1 activity(*e.g.*, NAE activity, UAE activity, SAE activity). Relevant disorders include proliferative disorders, most notably cancers and inflammatory disorders (*e.g.*, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), osteoarthritis, dermatosis (*e.g.*, atopic dermatitis, psoriasis), vascular proliferative disorders (*e.g.*, atherosclerosis, restenosis) autoimmune diseases (*e.g.*, multiple sclerosis, tissue and organ rejection)); as well as inflammation associated with infection (*e.g.*, immune responses), neurodegenerative disorders (*e.g.*, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, motor neurone disease, neuropathic pain, triplet repeat disorders, astrocytoma, and neurodegeneration as result of alcoholic liver disease), ischemic injury (*e.g.*, stroke), and cachexia (*e.g.*, accelerated muscle protein breakdown that accompanies various physiological and pathological states, (*e.g.*, nerve injury, fasting, fever, acidosis, HIV infection, cancer affliction, and certain endocrinopathies)).

[0157] The compounds and pharmaceutical compositions of the invention are particularly useful for the treatment of cancer. As used herein, the term "cancer" refers to a cellular disorder characterized by uncontrolled or disregulated cell proliferation, decreased cellular differentiation, inappropriate ability to invade surrounding tissue, and/or ability to establish new growth at ectopic sites. The term "cancer" includes, but is not limited to, solid tumors and bloodborne tumors. The term "cancer" encompasses diseases of skin, tissues, organs, bone, cartilage, blood, and vessels. The term "cancer" further encompasses primary and metastatic cancers.

[0158] In some embodiments, the cancer is a solid tumor. Non-limiting examples of solid tumors that can be treated by the methods of the invention include pancreatic cancer; bladder cancer; colorectal cancer; breast cancer, including metastatic breast cancer; prostate cancer, including androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer; renal cancer, including, *e.g.*, metastatic renal cell carcinoma; hepatocellular cancer; lung cancer, including, *e.g.*, non-small cell lung cancer (NSCLC), bronchioloalveolar carcinoma (BAC), and adenocarcinoma of the lung; ovarian cancer, including, *e.g.*, progressive epithelial or primary peritoneal cancer; cervical cancer; gastric cancer; esophageal cancer; head and neck cancer, including, *e.g.*, squamous cell carcinoma of the head and neck; melanoma; neuroendocrine cancer, including metastatic neuroendocrine tumors; brain tumors, including, *e.g.*, glioma, anaplastic oligodendroglioma, adult glioblastoma multiforme, and adult anaplastic astrocytoma; bone cancer; and soft tissue sarcoma.

[0159] In some other embodiments, the cancer is a hematologic malignancy. Non-limiting examples of hematologic malignancy include acute myeloid leukemia (AML); chronic myelogenous leukemia (CML), including accelerated CML and CML blast phase (CML-BP); acute lymphoblastic leukemia (ALL); chronic lymphocytic leukemia (CLL); Hodgkin's disease (HD); non-Hodgkin's lymphoma (NHL), including follicular lymphoma and mantle cell lymphoma; B-cell lymphoma; T-cell lymphoma; multiple myeloma (MM); Waldenstrom's macroglobulinemia; myelodysplastic syndromes (MDS), including refractory anemia (RA), refractory anemia with ringed siderblasts (RARS), (refractory anemia with excess blasts (RAEB), and RAEB in transformation (RAEB-T); and myeloproliferative syndromes.

[0160] In some embodiments, the compound or composition of the invention is used to treat a patient having or at risk of developing or experiencing a recurrence in a cancer selected from the group consisting of colorectal cancer, ovarian cancer, lung cancer, breast cancer, gastric cancer, prostate cancer, and pancreatic cancer. In certain preferred embodiments, the cancer is selected from the group consisting of lung cancer, colorectal cancer, ovarian cancer and hematologic cancers.

[0161] Depending on the particular disorder or condition to be treated, in some embodiments, the E1 enzyme inhibitor of the invention is administered in conjunction with additional therapeutic agent or agents. In some embodiments, the additional therapeutic agent(s) is one that is normally administered to patients with the disorder or condition being treated. As used herein, additional therapeutic agents that are normally administered to

treat a particular disorder or condition are known as "appropriate for the disorder or condition being treated."

[0162] The E1 inhibitor of the invention may be administered with the other therapeutic agent in a single dosage form or as a separate dosage form. When administered as a separate dosage form, the other therapeutic agent may be administered prior to, at the same time as, or following administration of the E1 inhibitor of the invention.

[0163] In some embodiments, the E1 enzyme inhibitor of the invention is administered in conjunction with a therapeutic agent selected from the group consisting of cytotoxic agents, radiotherapy, and immunotherapy appropriate for treatment of proliferative disorders and cancer. Non-limiting examples of cytotoxic agents suitable for use in combination with the E1 enzyme inhibitors of the invention include: antimetabolites, including, *e.g.*, capecitibine, gemcitabine, 5-fluorouracil or 5-fluorouracil/ leucovorin, fludarabine, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine, pentostatin, and methotrexate; topoisomerase inhibitors, including, *e.g.*, etoposide, teniposide, camptothecin, topotecan, irinotecan, doxorubicin, and daunorubicin; vinca alkaloids, including, *e.g.*, vincristine and vinblastin; taxanes, including, *e.g.*, paclitaxel and docetaxel; platinum agents, including, *e.g.*, cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin; antibiotics, including, *e.g.*, actinomycin D, bleomycin, mitomycin C, adriamycin, daunorubicin, idarubicin, doxorubicin and pegylated liposomal doxorubicin; alkylating agents such as melphalan, chlorambucil, busulfan, thiotepa, ifosfamide, carmustine, lomustine, semustine, streptozocin, decarbazine, and cyclophosphamide; including, *e.g.*, CC-5013 and CC-4047; protein tyrosine kinase inhibitors, including, *e.g.*, imatinib mesylate and gefitinib; proteasome inhibitors, including, *e.g.*, bortezomib; thalidomide and related analogs; antibodies, including, *e.g.*, trastuzumab, rituximab, cetuximab, and bevacizumab; mitoxantrone; dexamethasone; prednisone; and temozolomide.

[0164] Other examples of agents the inhibitors of the invention may be combined with include anti-inflammatory agents such as corticosteroids, TNF blockers, Il-1 RA, azathioprine, cyclophosphamide, and sulfasalazine; immunomodulatory and immunosuppressive agents such as cyclosporine, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferons, corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, and sulfasalazine; antibacterial and antiviral agents; and agents for Alzheimer's treatment such as donepezil, galantamine, memantine and rivastigmine.

[0165] In order that this invention be more fully understood, the following preparative and testing examples are set forth. These examples are for the purpose of

illustration only and are not to be construed as limiting the scope of the invention in any way.

EXAMPLES

Abbreviations

AA	ammonium acetate
AcOH	acetic acid
ACN	acetonitrile
d	days
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	dichloromethane
DEAD	diethylazodicarboxylate
DIAD	diisopropylazodicarboxylate
DIPEA	*N,N*-diisopropylethylamine
DMAP	*N,N*-dimethyl-4-aminopyridine
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
Et_2O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
Et_3N	triethylamine
FA	formic acid
H_2O	water
h	hours
HCl	hydrochloric acid
LC/MS	liquid chromatography mass spectrum
MeOH	methanol
MeOD	d_4-methanol
$MgSO_4$	magnesium sulfate
m-CPBA	*meta*-chloroperbenzoic acid
min	minutes
MS	mass spectrum
MWI	microwave irradiation
Na_2CO_3	sodium carbonate
$NaHCO_3$	sodium bicarbonate

NaOH	sodium hydroxide
NIS	*N*-iodosuccinimide
TBAF	tetra-*n*-butylammonium fluoride
TEA	triethylamine
p-TsOH	*para*-toluenesulfonic acid
rt	room temperature
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran

Analytical LC-MS Methods

Spectra were obtained on a Hewlett-Packard HP1100 using the following conditions:

FA Standard: Phenominex Luna 5µm C18 50 × 4.6 mm column at 2.5 ml/min gradient of ACN containing 0 to 100 percent 0.1 % Formic Acid in H_2O for 3min

AA Standard: Phenominex Luna 5µm C18 50 × 4.6 mm column at 2.5 ml/min gradient of ACN containing 0 to 100 percent 10 mM Ammonium Acetate in H_2O for 3min.

FA Waters: Waters Symmetry C18 3.5µm 4.6mm x 100mm column at 1ml/min gradient of ACN containing 0 to 95 percent 0.1 % Formic Acid in H_2O for 10min

AA Waters: Waters Symmetry C18 3.5µm 4.6mm x 100mm column at 1ml/min gradient of ACN containing 0 to 75 percent 0.1 % 10 mM Ammonium Acetate in methanol for 10min

FA Long: Waters Symmetry C18 3.5µm 4.6mm x 100mm column at 1ml/min gradient of ACN containing 5 to 100 percent 0.1 % Formic Acid in H_2O for 12min

AA Long: Waters Symmetry C18 3.5µm 4.6mm x 100mm column at 1ml/min gradient of ACN containing 5 to 100 percent 10 mM Ammonium Acetate in H_2O for 12min

Example 1: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-([6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-29)

Step a: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(6-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-5-(hydroxymethyl)-cyclopentane-1,2-diol

[0166] A mixture of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol hydrochloride (200 mg, 1.09 mmol), 4,6-dichloropyrimidine (240. mg, 1.61 mmol) and Et_3N (0.380 mL, 2.73 mmol) in EtOH (3.00 mL) was heated to 150 °C for 15 min using MWI. The crude mixture was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 15% MeOH in DCM to afford the title compound (255 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1.13 min, ES^+ 260. (AA standard).

Step b: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol

[0167] A solution of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol (255 mg, 0.982 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (187 mg, 0.982 mmol) and 2,2-dimethoxypropane (0.670 mL, 0.545 mmol) in MeOH (5.00 mL) was stirred overnight. The reaction was quenched via addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ solution (10 mL) and MeOH was removed in vacuo. The aqueous mixture was extracted with DCM (4 x 20 mL) and the combined organics were concentrated in vacuo. The crude mixture was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (135 mg, 45.8%). LC/MS: R_t = 1.77 min, ES^+ 300. (AA standard).

Step c: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol

[0168] A mixture of [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol (200 mg, 0.667 mmol) and (*S*)-(+)-1-aminoindan (0.188 mL, 1.47 mmol) were heated to 180 °C for 3 h in a sealed tube using MWI. The mixture was dissolved in DCM and the resulting suspension was washed with H_2O followed by saturated ammonium chloride solution. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in EtOAc to afford the title compound as an amorphous solid (218 mg, 82.4%). LC/MS: R_t = 1.44 min, ES^+ 397 (AA standard).

Step d: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methyl sulfamate

[0169] A 2.00 M solution of chlorosulfonamide in ACN was prepared as follows: FA (2.30 mL, 61.0 mmol) was added dropwise, with stirring to chlorosulfonyl isocyanate (5.20 mL, 59.7 mmol) under an atmosphere of nitrogen at 0 °C. After the addition was complete and the mixture had solidified, ACN (22.5 mL) was added. The resulting solution was left to stand under a vented source of nitrogen overnight at rt.

[0170] To a solution of [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-methanol (100. mg, 0.252 mmol) and Et_3N (0.0527 mL, 0.378 mmol) in DCM (2.50 mL) was

added dropwise a 2.00 M solution of chlorosulfonamide in ACN (0.190 mL, 0.380 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 2 h. The reaction was diluted with DCM, quenched with H_2O and the organic layer was separated, then concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (65.0 mg, 54%). LC/MS: R_t = 1.58 min, ES^+ 476 (AA standard).

Step e: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-29)

[0171] A solution of [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-methyl sulfamate (60.0 mg, 0.126 mmol) was treated with a 9:1 mixture of trifluoroacetic acid in H_2O (5.00 mL, 58.4 mmol) and the mixture was stirred for 10 min before being concentrated in vacuo. The crude material was purified via reverse phase C18 preparative HPLC eluting with a gradient of 5 to 70% of 0.1% FA/95% ACN/5% H_2O in 0.1% FA/99% H2O/1% ACN over 16 min to afford the title compound (27.0 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6, 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 standard).

Example 2: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-21)

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

[0172] To a solution of 3,3-dimethylindan-1-one (925 mg, 5.77 mmol) and (*R*)-(-)-2-phenylglycinol (893 mg, 6.51 mmol) in toluene (10.0 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (62.5 mg, 0.328 mmol). The reaction was heated to reflux under an atmosphere of nitrogen for 90 min. At this point, the mixture was cooled and diluted with toluene (10.0 mL). The mixture was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ solution and H_2O. The organic layer was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in THF (10.0 mL) and cooled to 0 °C. AcOH (1.13 mL, 19.9 mmol) was added, followed by sodium borohydride (251 mg, 6.64 mmol) and the reaction was allowed to warm to 23 °C overnight. The mixture was partitioned between DCM and saturated aqueous $NaHCO_3$ solution. The

organic layer was concentrated and silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 35% EtOAc in DCM afforded the title compound (1.49 g, 74%). LC/MS: R_t = 1.92 min, ES^+ 282 (AA standard).

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

[0173] A solution of (2*R*)-2-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-2-phenylethanol (1.44 g, 5.13 mmol) in MeOH (40.0 mL) was added to a stirred solution of lead tetraacetate (3.75 g, 8.03 mmol) in MeOH (60.0 mL) at 0 °C dropwise over 20 min. After stirring for 45 min, the reaction was quenched via addition of a 10% solution of Na_2CO_3 in H_2O (76.0 mL) and the mixture was stirred for 10 min. DCM (200 mL) was then added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM (50.0 mL). The combined organic layers were concentrated in vacuo and the residue was dissolved in EtOH (190. mL) and treated with a 10.4 M aqueous solution of HCl (5.70 mL, 59.3 mmol). The resulting mixture was then heated to reflux for 16 h. The cooled reaction was concentrated in vacuo and partitioned between H_2O (150. mL) and Et_2O (50.0 mL). The aqueous layer was adjusted to pH 10 via addition of Na_2CO_3 and extracted with Et_2O (3 x 50.0 mL). The combined organic layers were concentrated in vacuo and silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound as a pale yellow oil (420. mg, 51%). ^1H NMR (CD_3OD, 300 MHz) δ: 7.34-7.14 (m, 4H), 4.45-4.37 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 7.1, 12.4 Hz, 1H), 1.73 (bs, 2H), 1.60 (dd, *J* = 8.7, 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm.

Step c: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-21)

[0174] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using (1*S*)-3,3-dimethylindan-1-amine in step c. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 3: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-24)

[0175] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-c using 4-chloroindan-1-one in step a. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 4: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5,6-Difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-17)

[0176] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-c using 5,6-difluoroindan-1-one in step a. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 5: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4,7-Difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-6)

[0177] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-c using 4,7-difluoroindan-1-one in step a. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 6: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4-Fluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-1)

[0178] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-c using 4-fluoroindan-1-one in step a. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 7: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*R*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-8)

[0179] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using (*R*)-(-)-1-aminoindan in step c. ^1H NMR (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), 1.96-7.80 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.07 min, ES^+ 436 (FA standard).

Example 8: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-27)

[0180] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using benzylamine in step c. ^1H NMR (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 standard).

Example 9: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-22)

[0181] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using *N*-methylbenzyl amine in step c. ^1H NMR (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 standard).

Example 10: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5-Chloro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-19)

[0182] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-c using 5-chloroindan-1-one in step a. ^1H NMR (CD_3OD, 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), 3.03-294 (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 standard).

Example 11: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-({6-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-12)

[0183] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-napthylamine in step c. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 12: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-2)

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

[0184] (1*R*,2*S*)-1-Aminoindan-2-ol (1.83 g, 12.3 mmol) was dissolved in DCM (70.0 mL) and TEA (3.42 mL, 24.5 mmol) was added. Di-*tert*-butyldicarbonate (2.81 g, 12.9 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 5 h. The solution was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (3.12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 250. (AA standard).

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

[0185] A mixture of *tert*-butyl [(1*R*,2*S*)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-carbamate (680. mg, 2.73 mmol), DMF (21.1), barium monoxide (5.02 g, 32.7 mmol), barium hydroxide (2.80 g, 16.4 mmol) and iodomethane (1.70 mL, 27.3 mmol) was stirred overnight. LC/MS showed no starting material. The reaction was quenched via addition of a saturated solution of $NaHCO_3$ and was extracted with DCM. The organic layer was washed with H_2O (3x), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (178 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 264 (AA standard).

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

[0186] To *tert*-butyl [(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]carbamate (253 mg, 0.961 mmol) was added a 4.00 M solution of HCl in 1,4-dioxane (5.00 mL) and the mixture was stirred for 10 min, after which a white solid crashed out. The suspension was concentrated in vacuo and co-evaporated with toluene to afford a white solid, which was dissolved in H_2O. The solution was adjusted to pH 10. via addition of Na_2CO_3. The mixture was then extracted with Et_2O (3 x 30 mL) and the organic extracts were concentrated in vacuo to afford the title compound (150. mg, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES^+ 164 (AA standard).

Step d: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-2)

[0187] The title compound was prepared following the procedure described in Example 2a-c using (1*R*,2*S*)-2-methoxyindan-1-amine in step a. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 13: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(Cyclohexylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-14)

[0188] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using cyclohexanemethylamine in step c. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 14: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-({2-[(3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-amino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-10)

Step a: 3-Methylindan-1-one oxime

[0189] To a solution of 3-methylindan-1-one (221 mg, 1.51 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (295 mg, 4.25 mmol) in MeOH (4.00 mL) was added a solution of NaOH (200 mg, 5.00 mmol) in H_2O (2.00 mL) and the mixture was stirred at 80 °C for 2 h. The cooled reaction was concentrated in vacuo to remove most of the MeOH, and the residue was partitioned between DCM and H_2O. The organic layer was concentrated in

vacuo to afford the title compound as a waxy solid (232 mg, 95%). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 162 (AA standard).

Step b: 3-Methylindan-1-amine

[0190] A mixture of-methylindan-1-one oxime (223 mg, 1.38 mmol) and 10% palladium on carbon (14.7 mg, 50% water wet) in MeOH (5.00 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The mixture was then filtered through celite, washed through with MeOH and the combined filtrates were concentrated in vacuo to afford the title compound (195 mg, 96%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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.

Step c: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-({2-[(3-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-amino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-10)

[0191] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using 2,4-dichloropyrimidine in step a and 3-methylindan-1-amine in step c. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 15: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-3,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-15)

[0192] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using 2,4-dichloropyrimidine in step a and (1*S*)-3,3-dimethylindan-1-amine in step c. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 16: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(Cyclohexylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-4)

[0193] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using 2,4-dichloropyrimidine in step a and cyclohexanemethylamine in step c.

^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 17: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[Benzyl(methyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-20)

[0194] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using 2,4-dichloropyrimidine in step a and *N*-methylbenzyl amine in step c. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 18: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[2-(Benzylamino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-7)

[0195] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using 2,4-dichloropyrimidine in step a and benzylamine in step c. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 19: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate and [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compounds I-18 and I-13)

[0196] The title compounds were prepared following the procedure described in Example 1a-e using 4,6-dichloro-2-methylpyrimidine in step a and (*S*)-(+)-1-aminoindan in step c. Analytical data for [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-18): ^{1}H NMR (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 standard). Analytical data

for[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-methylpyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-13): ^{1}H NMR (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 standard).

Example 20: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(Benzylamino)-2-methylpyrimidin-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-30)

[0197] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-e using 2,4-dichloropyrimidine in step a and benzylamine in step c. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 21: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-25)

Step a: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0198] To a neat mixture of (1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (3.00 g, 22.9 mmol) and 4,6-dichloropyrimidine (3.70 g, 24.8 mmol) was added isopropyl alcohol (30.0 mL) and Et_3N (8.00 mL, 57.4 mmol) and the resulting mixture was heated to 90 °C for 1 h. The mixture was then cooled to 23 °C, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 7% MeOH in DCM, and the compound was recrystallized from EtOAc to afford the title compound as a white solid (3.30 g, 59%). LC/MS: R_t = 0.84 min, ES^+ 244 (AA standard).

Step b: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0199] A mixture of (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (500. mg, 2.05 mmol), 1-butanol (4.00 mL) and (*S*)-(+)-1-aminoindan (0.806 mL, 6.16 mmol) was heated to 200 °C for 90 min in a sealed tube using MWI. The mixture was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 25% MeOH in DCM to afford the title compound as an amorphous solid (513 mg, 73%). LC/MS: R_t = 1.20 min, ES^+ 341 (AA standard).

Step c: *tert*-Butyl (chlorosulfonyl)carbamate

[0200] To a stirred solution of chlorosulfonyl isocyanate (3.20 mL, 36.0 mmol) in benzene (15.0 mL) in a water bath at 23 °C was added *tert*-butyl alcohol (3.50 mL, 36.2 mmol) dropwise via syringe under an atmosphere of nitrogen. After 2 h, the mixture was diluted with hexanes (30.0 mL) and the resulting white precipitate was filtered and washed with hexanes (3 x 20 mL). The collected solid was dried in a vacuum desiccator under house vacuum for 10 min to afford the title compound as a white solid (5.08 g, 65%). The product was stored under nitrogen in a freezer. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 8.44 (bs, 1H), 1.57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0.939 min, ES^+ 215 (AA standard). Reference: F. Hirayama et al., *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1509-1523.

Step d: *tert*-Butyl ({[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methoxy}sulfonyl)carbamate

[0201] A neat mixture of (1*S*,2*R*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (100. mg, 0.294 mmol) and 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine (181 mg, 0.881 mmol) was dissolved in ACN (5.00 mL) before *tert*-butyl (chlorosulfonyl)carbamate (95.0 mg, 0.441 mmol, as prepared in Example 21c) was added. The reaction was stirred for 2 h before being quenched via addition of MeOH (2 mL). The resulting mixture was concentrated in vacuo and purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 10 to 20% MeOH in DCM to afford the title compound as an amorphous solid (50.0 mg, 33%). LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 520. (AA standard).

Step e: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-25)

[0202] To a solution of *tert*-butyl ({[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methoxy}sulfonyl)carbamate (50.0 mg, 0.0962 mmol) in DCM (2.00 mL) was added trifluoroacetic acid (0.500 mL, 6.49 mmol), and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with 10% MeOH in DCM, and the product was dissolved in MeOH and treated with solid $NaHCO_3$. The suspension was filtered and the filtrate was purified via silica gel chromatography eluting with 10% MeOH/DCM to afford the title compound as an amorphous solid (12.0 mg, 30%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 22: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-[(8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-9)

[0203] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a-b, then 1d-e using 6-chloro-8-phenyl-9*H*-purine in step a. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 23: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-(9*H*-purin-6-ylamino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-3)

Step a: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-Amino-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol

[0204] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1b using (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol hydrochloride. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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.

Step b: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-Dimethyl-6-(9*H*-purin-6-ylamino)tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol

[0205] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1a using [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol. LC/MS: R_t = 1.39 min, ES^+ 306 (AA standard).

Step c: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-(9*H*-purin-6-ylamino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-3)

[0206] A suspension of [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-(9*H*-purin-6-ylamino)tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol (288 mg, 0.943 mmol) and Et_3N (0.400 mL, 2.87 mmol) in DCM (5.00 mL) was cooled to 0 °C. A 2.00 M solution of chlorosulfonamide in ACN (0.94 mL, 1.88 mmol, as prepared in Example 1d) was added dropwise, and DMF (1.50 mL) was added to bring the mixture into solution. The solution

was allowed to warm to 23 °C and was stirred for 5 h before being concentrated in vacuo to dryness. The crude mixture was treated with a 1.00 M solution of HCl in H_2O (5.00 mL, 5.00 mmol) and stirred for 10 min. The mixture was concentrated to dryness and purified via reverse phase C18 preparative HPLC eluting with a gradient of 0 to 40% of 0.1% FA/95% ACN/5% H_2O in 0.1% FA/99% H2O/1% ACN over 16 min to afford the title compound (95.0 mg, 29%). ^{1}H NMR (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 standard).

Example 24: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-5)

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

[0207] (1*S*,5*S*)-5-(Hydroxymethyl)cyclopent-2-en-1-ol (3.19 g, 27.9 mmol) was dissolved in DCM (143 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 3-Chloroperbenzoic acid (7.52 g, 33.5 mmol) was added and the mixture was stirred at 23 °C for 4 h. TLC indicated complete conversion. Silica gel (20 g) was added, the mixture was concentrated to dryness and was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 100% EtOAc in DCM to afford the title compound (2.75g, 76%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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 standard).

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

[0208] (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hydroxymethyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (3.65 g, 21.0 mol) was dissolved in DCM (121 mL) and the solution was cooled to 0 °C. 1-(Dimethoxymethyl)-4-methoxybenzene (10.7 mL, 63.1 mmol) was added followed by pyridinium *p*-toluenesulfonate (530. mg, 2.11 mmol). The mixture was stirred at 23 °C overnight. TLC indicated complete conversion. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 50% EtOAc in hexanes to afford the title compound (4.10 g, 78%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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 standard).

Step c: 2-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0209] To a neat mixture of (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-methoxyphenyl)-hexahydrooxireno[4,5]cyclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxine (600. mg, 2.42 mmol), phthalimide (1.07 g, 7.25 mmol) and phthalimide potassium salt (1.34 g, 7.25 mmol) was added DMSO (15.0 mL) and the mixture was stirred at 120 °C for 18 h. The mixture was concentrated in vacuo, treated with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 15% EtOAc in DCM to afford the title compound as a white solid (602 mg, 63%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 396 (AA standard).

Step d: *O*-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-yl] *O*-phenyl thiocarbonate

[0210] To a stirred solution of 2-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (1.26 g, 3.19 mmol) in DCM (150. mL) was added DMAP (1.17 g, 9.54 mmol) and phenyl chlorothionoformate (0.661 mL, 4.78 mmol) under an atmosphere of argon. After 2 h, the mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 5% EtOAc in DCM to afford the title compound as a white amorphous solid (1.64 g, 97%). LC/MS: R_t = 2.21 min, ES^+ 532 (AA standard).

Step e: 2-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0211] To a solution of *O*-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-yl] *O*-phenyl thiocarbonate (56.9 mg, 0.107 mmol) in toluene (4.00 mL) was added tris(trimethylsilyl)silane (0.0700 mL, 0.227 mmol). Air (2.00 mL) was bubbled through the solution and a 1.00 M solution of triethylborane in hexane (0.0320 mL, 0.0320 mmol) was added and the reaction was stirred for 2 h. More tris(trimethylsilyl)silane (0.0700 mL, 0.227 mmol) and 1.00 M triethylborane in hexane (0.0300 mL, 0.0300 mmol) were added, and the mixture was stirred another 6 h. The mixture was then concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel

chromatography eluting with a gradient of 0 to 20% EtOAc in DCM to afford the title compound (16.9 mg, 42%). LC/MS: R_t = 2.03 min, ES^+ 380. (AA standard).

Step f: (4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-Methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-amine

[0212] A mixture of 2-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (390. mg, 1.03 mmol), EtOH (11.3 mL) and hydrazine (0.0362 mL, 1.13 mmol) was stirred at 90 °C for 18 h. The resulting mixture was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 10 to 50% MeOH in DCM. LC/MS: R_t = 1.08 min, ES^+ 250. (AA standard).

Step g: 6-Chloro-*N*-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]pyrimidin-4-amine

[0213] A sealed tube containing (4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-amine (120. mg, 0.481 mmol), 4,6-dichloropyrimidine (143 mg, 0.963 mmol), DIPEA (0.0920 mL, 0.528 mmol) and EtOH (30.0 mL) was heated to 110 °C for 20 h. The cooled mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 5% MeOH in DCM (120. mg, 69%). LC/MS: R_t = 1.74 min, ES^+ 362 (AA standard).

Step h: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0214] A neat mixture of 6-chloro-*N*-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]pyrimidin-4-amine (120. mg, 0.332 mmol) and (*S*)-(+)-1-aminoindan (0.170 mL, 1.33 mmol) was heated to 180 °C for 6 h in a sealed tube using MWI. The reaction was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 15% MeOH in DCM to afford the title compound (33.1 mg, 41%). LC/MS: R_t = 0.90 min, ES^+ 244 (AA standard).

Step i: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-([6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl]amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0215] A mixture of (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol (33.1 mg, 0.136 mmol), 6-chloro-*N*-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]pyrimidin-4-amine (81.6 mg, 0.226 mmol), (*S*)-(+)- 1-aminoindan (0.222 mL, 1.73 mmol) and 1-butanol (1.00 mL) was heated to 180 °C for 6 h in a sealed tube using MWI. The reaction was purified via silica gel

chromatography eluting with a gradient of 0 to 15% MeOH in DCM to afford the title compound (77.8 mg, 63%). LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 341 (AA standard).

Step j: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-5)

[0216] The title compound was prepared following the procedure described in Example 21d-e using (1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol and THF in step d. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 25: [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-11)

[0217] The title compound was prepared following the procedure described in Example 24 steps a-c, followed by steps f-g, and finally steps i-j. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 26: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-26)

Step a: 4,6-Dichloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazin-2-amine

[0218] To a solution of cyanuric chloride (631 mg, 3.42 mmol) in THF (2.00 mL) at 0 °C was added (*S*)-(+)-1-aminoindan (0.385 mL, 3.00 mmol) and DIPEA (0.596 mL, 3.42 mmol) and the mixture was stirred at 0 °C for 2 h. The reaction was then poured into H_2O,extracted with DCM and the organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 20% EtOAc in hexanes to afford the title compound as a yellow solid (738 mg, 87%). LC/MS: R_t = 1.99 min, ES^+ 281 (FA standard).

Step b: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-({4-Chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol

[0219] A mixture of 4,6-dichloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazin-2-amine (735 mg, 2.61 mmol), (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol hydrochloride (400. mg, 218 mmol), potassium carbonate (602 mg, 4.36 mmol) and 1,4-dioxane (3.60 mL) in a sealed tube was heated to 150 °C for 20 mins using MWI. Silica gel chromatography eluting with a gradient of 2 to 7% MeOH in DCM afforded the title compound as a white solid (750. mg, 88%). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES^+ 392 (FA standard).

Step c: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({4-Chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-methanol

[0220] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1b using (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-({4-chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol. LC/MS: R_t = 1.81 min, ES^+ 432 (FA standard).

Step d: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}-amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol

[0221] To a solution of [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({4-Chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol (182 mg, 0.421 mmol) in EtOH (2.91 mL) was added 10% palladium on carbon (44.8 mg) and the mixture was placed under an atmosphere of hydrogen for 2 d. Filtration of the mixture through a pad of celite, followed by silica gel chromatography eluting with 5% MeOH in DCM afforded the title compound as a white solid (80.0 mg, 48%). LC/MS: R_t = 1.24 min, ES^+ 398 (FA standard).

Step e: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}-amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

[0222] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1d using [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol and pyridine. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 27: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-(isonicotinoylamino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-28)

Step a: *tert*-Butyl (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-dihydroxy-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

[0223] To a solution of *tert*-butyl (1*R*,4*S*)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (500. mg, 2.39 mmol) in acetone (20.0 mL) was added a 4% aqueous solution of osmium tetroxide in H_2O (0.015 mL, 0.00239 mmol). To the resulting mixture was added a 10.2 M aqueous solution of *N*-methylmorpholine *N*-oxide (0.262 mL, 2.67 mmol) dropwise over 1 h. At this point, a 0.240 M solution of aqueous sodium bisulfite (1.00 mL, 0.240 mmol) was added, the mixture was filtered through celite and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 20 to 70% EtOAc in DCM to afford the title compound (420. mg, 72%). LC/MS: R_t = 0.94 min, ES^+ 244 (FA standard).

Step b: *tert*-Butyl (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-bis(benzoyloxy)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate

[0224] A solution of *tert*-butyl (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-dihydroxy-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (2.00 g, 8.22 mmol), pyridine (5.00 mL, 61.8 mmol), Et_3N (2.29 mL, 16.4 mmol) and DMAP (100. mg, 0.818 mmol) in DCM (5.00 mL) was cooled to 0 °C and benzoyl chloride (4.77 mL, 41.1 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to 23 °C and stir for 2 h. The reaction was then diluted with DCM, washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ (3x), copper (II) sulfate solution (3x) and water (3x). The organic layer was then dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 5 to 40% EtOAc in hexanes to afford the title compound (2.92 g, 79%). LC/MS: R_t = 2.15 min, ES^+ 452 (FA standard).

Step c: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate

[0225] To a solution of *tert*-butyl (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-bis(benzoyloxy)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylate (2.09 g, 4.62 mmol) in MeOH (60.0 mL) was added sodium borohydride (700. mg, 18.5 mmol) at 0 °C and the reaction was allowed to warm to

rt. After 1.5 h, the mixture was quenched with 1.00 N HCl solution (20.0 mL), and concentrated in vacuo. The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 50 mL) and the combined organic layers were washed with H_2O (100. mL), dried over $MgSO_4$ and concentrated in vacuo. The residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 20 to 60% EtOAc in hexanes to afford the title compound (1.50 g, 80%). LC/MS: R_t = 1.95 min, ES^+ 456 (FA standard).

Step d: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-Amino-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate hydrochloride

[0226] (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-5-(hydroxymethyl)-cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate (1.42 g, 3.11 mmol) was treated with a 4.00 M solution of HCl in 1,4-dioxane (17.0 mL, 69.3 mmol) and the reaction was stirred for 35 min. The reaction mixture was concentrated in vacuo and Et_2O was added to precipitate the product, which was washed with Et_2O to afford the title compound as a white solid (1.05 g, 90%). LC/MS: R_t = 1.06 min, ES^+ 356 (FA standard).

Step e: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(Hydroxymethyl)-5-(isonicotinoylamino)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate

[0227] A solution of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate hydrochloride (150. mg, 0.380 mmol) in DCM (10.0 mL) at 0 °C was treated with Et_3N (0.170 mL, 1.22 mmol) and stirred for 20 min. Isonicotinoyl chloride (88.0 mg, 0.490 mmol) was then added and the mixture was stirred for 2h. The reaction was treated with saturated aqueous solution of ammonium chloride (50 mL) and extracted with DCM (2 x 50 mL). The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (100. mg, 60%). LC/MS: R_t = 1.49 min, ES^+ 461 (FA standard).

Step f: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[[(Aminosulfonyl)oxy]methyl]-5-(isonicotinoylamino)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate

[0228] To a solution of (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hydroxymethyl)-5-(isonicotinoylamino)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate (160. mg, 0.350 mmol) in ACN (10.0 mL) at 0 °C was added DBU (0.0600 mL, 0.401 mmol) and the mixture was stirred for 15 min. A freshly prepared 1.40 M solution of chlorosulfonamide (0.500 mL, 0.700 mmol, as prepared in Example 1d) was then added dropwise via syringe and the mixture was stirred

for 2.5 h at 0 °C before being allowed to warm to rt. The mixture was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (50.0 mg, 27%). LC/MS: R_t = 1.57 min, ES^+ 540. (FA standard).

Step g: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-(isonicotinoylamino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-28)

[0229] A solution of (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[(aminosulfonyl)oxy]methyl}-5-(isonicotinoylamino)cyclopentane-1,2-diyl dibenzoate (61.1 mg, 0.113 mmol) in a 7.00 M solution of ammonia in MeOH (1.50 mL, 10.5 mmol) was stirred for 2 days. The reaction mixture was then concentrated in vacuo and purified via reverse phase C18 preparative HPLC eluting with a gradient of 5 to 70% of 0.1% FA/95% ACN/5% H_2O in 0.1% FA/99% H2O/1% ACN over 16 min to afford the title compound (15.0 mg, 40%). ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 28: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-[(pyridin-2-ylcarbonyl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-23)

[0230] The title compound was prepared following the procedure described in Example 27a-e using pyridine-2-carbonyl chloride in step c. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 29: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Dihydroxy-4-[(pyridin-3-ylcarbonyl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-16)

[0231] The title compound was prepared following the procedure described in Example 27a-e using nicotinoyl chloride in step c. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

[0232] The following additional compounds were also prepared.

Example 30: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-31)

[0233] The title compound was prepared in a manner similar to Example 34 using (*S*)-2-aminoindane. The title compound was prepared as a 4:1 mixture of desired compound and (1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl sulfamate. Analytical data for [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate: ^{1}H NMR (CD_3OD, 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, ES$^+$ 422 (FA standard). Analytical data for (1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl sulfamate: ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 31: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5-methylpyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-32)

[0234] The title compound was prepared in a manner similar to Example 34 using (*S*)-2-aminoindane and 4,6-dichloro-5-methylpyrimidine. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 32: [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-methyl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-33)

[0235] The title compound was prepared according to Example 85. ^{1}H 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) ppm. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES$^+$ 419 (AA standard).

Example 33: ((1*S*,3*S*)-3-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-152)

Step a: 6-chloro-8-(1-naphthyl)-9*H*-purine

[0236] A mixture of 6-chloro-4,5-diaminopyrimidine (519 mg, 0.00359 mol) and 1-naphthalenecarboxylic acid (618 mg, 0.00359 mol) in phosphoryl chloride (2.0 mL, 0.021 mol) was heated at 110 °C under an atmosphere of nitrogen for 5.5 hours. The reaction was cooled and the residue was washed several times with ether. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and aqueous $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous was extracted with EtOAc (1x) and CH_2Cl_2 (1x). The combined organics were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and collected in vacuo to obtain 810 mg (80%) of an orange solid. LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 261 (FA standard).

Step b: 6-chloro-8-(1-naphthyl)-9-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-9*H*-purine

[0237] To a solution of 6-chloro-8-(1-naphthyl)-9H-purine (810 mg, 0.0029 mol) in THF (32.4 mL, 0.399 mol) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (70 mg, 0.0003 mol) and dihydropyran (11.0 mL, 0.121 mol) and the mixture was heated at 60 °C overnight. The reaction was cooled, quenched by addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ and the mixture was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The dark residue was purified by flash chromatography (10 to 40% EtOAc/hexanes) to obtain 534.5 (51%) mg of a light yellow solid. LC/MS: R_t = 2.03 min, ES^+ 365 (FA standard).

Step c: (1*S*,3*S*)-3-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0238] To a solution of methyl (1*S*,3*S*)-3-hydroxycyclopentanecarboxylate (472.3 mg, 0.003276 mol) in THF (13.2 mL) at 0 °C was added $LiAlH_4$ (145 mg, 0.00382 mol) (WARNING: SIGNIFICANT GAS EVOLUTION). The mixture was stirred for 1 hour at 0 °C, then quenched at 0 °C by dropwise addition of water (145 µL, 0.00805 mol), 15% aqueous NaOH (145 µL) and water (435 µL). The resulting gray suspension was stirred vigorously overnight. The resulting off white suspension was filtered through celite and rinsed with THF and MeOH. The combined organics were concentrated to obtain 454.3 mg (>99%) an off-yellow solid. The material was carried on without further purification.

Step d: (1*S*,3*S*)-3-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol

[0239] To a solution of (1*S*,3*S*)-3-(hydroxymethyl)cyclopentanol (453.0 mg, 0.003276 mol) and 1H-imidazole (669 mg, 0.00983 mol) in DMF (35.8 mL) under an atmosphere of nitrogen was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (494 mg, 0.00328 mol). The mixture was stirred for 1.25 hours, then *tert*-butyldimethylsilyl chloride (49 mg, 0.00033 mol) was added. After an additional hour of stirring, the reaction was quenched with water, extracted with ethyl acetate (3x), dried with anhydrous Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The residue was filtered through a plug of silica with 30% EtOAc/hexanes to obtain 234.1 mg (31%) of the title compound.

Step e: 6-{[(1*S*,3*S*)-3-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-8- (1-naphthyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine

[0240] To a solution of (1*S*,3*S*)-3-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-cyclopentanol (111.0 mg, 0.0004817 mol) (azeotroped with toluene) in DMF (3.6 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added sodium hydride (24.1 mg, 0.000602 mol) . The mixture was stirred for 15 min. To this cold solution was added a solution of 6-chloro-8-(1-naphthyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (163 mg, 0.000401 mol) in DMF (1.8 mL). The flask was rinsed with DMF (1.0 mL)) and this was added to the reaction as well. The resulting mixture was stirred for 20 h. The reaction mixture was quenched with water and the mixture was extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4, filtered and collected in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (10 to 40% EtOAc/hexanes) to obtain 156.9 mg (70%) of the title compound as a white solid.

Step f: ((1*S*,3*S*)-3-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)methanol

[0241] To a stirred solution of 6-{[(1*S*,3*S*)-3-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-cyclopentyl]oxy}-8-(1-naphthyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (156.9 mg, 0.0002808 mol) in THF (3.8 mL) was added water (3.8 mL) and AcOH (7.6 mL), and the reaction mixture was stirred for 7 hours. The reaction mixture was quenched by the slow addition of saturated $NaHCO_3$, and the resulting mixture was extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 5% MeOH/CH_2Cl_2) to obtain 85.7 mg (85%) of the title compound as a white solid. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 361 (FA standard).

Step g: ((1*S*,3*S*)-3-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-152)

[0242] To a solution of ((1*S*,3*S*)-3-{[8-(1-naphthyl)-9H-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)-methanol (66.1 mg, 0.000183 mol) in DMA (8.12 mL) at 0 °C was added chlorosulfonamide (106 mg, 0.000917 mol) in CH_3CN (2.0 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 10 mins, then 23 °C for 3 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc (3x). The combined organics were washed with water (2x), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 6% MeOH/CH_2Cl_2) to obtain 56.3 mg (70%) of the title compound as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 34: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-115)

Step h: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine

[0243] To a suspension of sodium hydride (75.6 mg, 0.00189 mol) in THF (2 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (0.60 g, 0.0017 mol) in 1.5 mL THF dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 10 min. To this was next added 4,6-dichloro-pyrimidine (0.225 g, 0.00151 mol) in 2 mL THF at 0 °C. The suspension was stirred at 0 °C for 2 hrs. The reaction was quenched with 9 mL saturated aqueous NH_4Cl and extracted with t-BuOMe (3x). The organic layers were combined and washed with brine, dried over anhydrous MgSO4 and then concentrated to give 0.804 g of an oil. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc/hexanes) to give 0.63 g (80%) of the title compound.

Step b: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-N-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-pyrimidin-4-amine

[0244] A mixture of 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine (260.0 mg, 0.0005494 mol), (1*R*,2*S*)-2-methoxyindan-1-amine (0.359 g, 0.00220 mol) and triethylamine (115 µL, 0.000824 mol) in 1-butanol (0.97 mL, 0.011 mol) was subjected to microwave irradiation (300

watts, 200 °C) for 30 minutes. The resulting dark brown mixture was filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc/hexanes) to give 0.26 g (79%) of the title compound. LC/MS: R_t = 3.42 min, ES^+ 600 (AA standard).

Step c: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methanol

[0245] A solution of 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-N-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyrimidin-4-amine (0.32 g, 0.00053 mol) in THF (2.88 mL), water (2.88 mL), and acetic acid (8.64 mL) was stirred for 3 days. The reaction was concentrated and azeotroped 2x with toluene. The residue was purified by flash chromatography (30 to 80% EtOAc/hexanes) give 0.20 g (77%) of the title compound. LC/MS: R_t = 1.59 min, ES^+ 486 (FA standard).

Step d: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

[0246] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 step d. LC/MS: R_t = 2.16 min, ES^+ 565 (FA standard).

Step e: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-115)

[0247] To a solution of {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (0.239 g, 0.000423 mol) in pyridine (3.44 mL) and THF (3.44 mL) was added pyridine hydrofluoride (0.953 mL, 0.0106 mol) dropwise. After stirring the reaction for 2 hours, an additional amount of pyridine hydrofluoride (0.50 mL, 0.0055 mol) was added. After 2.75 hours the reaction was quenched by slow dropwise addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (4x). The combined organic phases were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/CH_2Cl_2) and then by preparative plate chromatography (EtOAc) to obtain 100 mg (52%) of the title compound. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 35: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(4-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-125)

Step a: (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentanol

[0248] A suspension of (1*R*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}cyclopent-2-en-1-ol (7.54 g, 0.0225 mol) (Ruediger, E; Martel, A; Meanwell, N; Solomon, C; Turmel, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 739-742), sodium carbonate (5.7 g, 0.054 mol) and 10% Pd/C (2 g, 0.002 mol) in EtOAc (90 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen for three hours. The reaction flask was purged with nitrogen and the mixture was filtered through celite with EtOAc. The filtrate was concentrated to obtain 7.16 g (76%) of the title compound as a 4:1 mixture of diastereomers (desired:undesired).

Step b: (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentyl methanesulfonate

[0249] To a stirred solution of (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentanol (2.04 g, 0.00606 mol) in CH_2Cl_2 (96 mL) was added pyridine (2.4 mL, 0.030 mol), DMAP (100 mg, 0.001 mol), and methanesulfonyl chloride (700 µL, 0.0091 mol) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was stirred 23 °C for 45 minutes, then warmed to 40 °C for 3 hours. To the reaction was added DMAP (100 mg, 0.001 mol) and methanesulfonyl chloride (700 µL, 0.0091 mol). After stirring for 40 min, the reaction was cooled then concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc/hexanes) to obtain 1.39 g (55%) of the title compound as one diastereomer (separated undesired diastereomer from step a).

Step c: {[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopentyl]oxy}(*tert*-butyl)-dimethylsilane

[0250] To a solution of (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}cyclopentanol (138.9 mg, 0.0004127 mol) and PPh_3 (118 mg, 0.000451 mol) in THF (2.7 mL) at 0 °C was slowly added DEAD (71.1 µL, 0.000451 mol). The reaction was stirred for 5 minutes, then diphenylphosphonic azide (97.4 µL, 0.000452 mol) was added dropwise. The mixture was stirred for one hour. The reaction was partitioned with water and EtOAc. The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (2x). The combined organics were washed with brine (1x), dried (Na_2SO_4), filtered, and collected in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc/hexanes) to obtain 93.5 mg (63%) of the title compound.

Step d: (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-cyclopentanamine

[0251] A suspension of ({(1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-[(benzyloxy)methyl]cyclopentyl}-oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (2.20 g, 0.00608 mol) and 10% Pd/C (0.16 g, 0.00015 mol) in EtOAc (23.9 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The reaction was purged with nitrogen and the mixture filtered through celite with EtOAc. The filtrate was concentrated to obtain 2.01 g (98%) of the title compound.

Step e: 4,6-dichloro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazin-2-amine

[0252] To a solution of (1*R*,2*S*)-2-methoxyindan-1-amine (242.8 mg, 0.001488 mol) in THF (1 mL) was added cyanuric chloride (313 mg, 0.00170 mol) at 0 °C, followed by DIPEA (300 µL, 0.002 mol) and the reaction was stirred at 0 °C for 1.5 hours. The reaction was poured into water and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc/hexanes) to obtain 229.1 mg (49%) of the title compound. LC/MS: R_t = 2.03 min, ES^+ 311 (FA standard).

Step f: *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-cyclopentyl)-6-chloro-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine

[0253] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}cyclopentanamine (486.5 mg, 0.001450 mol) and triethylamine (0.55 mL, 0.0040 mol) in THF (2.1 mL) was added 4,6-dichloro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazin-2-amine (410 mg, 0.0013 mol) and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc/hexanes) to obtain 250 mg (31%) of the title compound. LC/MS: R_t = 2.96 min, ES^+ 610 (FA standard).

step g: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(4-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl}methanol

[0254] A suspension of *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}cyclopentyl)-6-chloro-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine (250 mg, 0.00041 mol) and 10% Pd/C (44 mg, 0.000041 mol) in methanol (1.61 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 2 days. The reaction was purged with nitrogen and filtered through celite with EtOAc. The filtrate was concentrated

to obtain a yellow oil. The oil was taken up in CH_2Cl_2 and saturated $NaHCO_3$. The layers were separated and the aqueous was extracted with CH_2Cl_2 (1x). The combined organics were dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/CH_2Cl_2) to obtain 114 mg (57%) of the title compound. LC/MS: R_t = 1.68 min, ES^+ 486 (FA standard).

Step h: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(4-[[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino]-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl]methyl sulfamate

[0255] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34 steps d-e. ^1H NMR (compound exists as a ~1:1 mixture of rotamers by ^1H NMR) (CD_3OD, 400 MHz) δ: 8.03 and 7.92 [(d, *J* = 4.6 Hz and s), 1H], 7.25-7.15 (m, 4H), 5.69 and 5.57 [(d, *J* = 5.1 Hz and 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 standard).

Example 36: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl amino]-1,3,5-triazin-2-yl}-amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-153)

[0256] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 35. ^1H NMR (compound exists as a ~1:1 mixture of rotamers by ^1H NMR) (CD_3OD, 400 MHz) δ: 8.03-8.00 and 7.91 [(m and 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 standard).

Example 37: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({6-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ylamino]-pyrimidin-4-yl}oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-40)

[0257] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34, steps a-c (using (*S*)-(+)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine in step b) and Example 65, step d to obtain the title compound. ^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 long).

Example 38: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-120)

[0258] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34, steps a-c (using isoindoline in step b) and Example 65, step d to obtain the title compound. ^{1}H NMR (D6-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 long).

Example 39: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-61)

[0259] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34, steps a-c (using tetrahydroisoquinoline in step b) and Example 65, step d to obtain the title compound. ^{1}H NMR (CD3OD, 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 long).

Example 40: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(pyrimidin-4-yloxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-97)

Step a: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}pyrimidine

[0260] A suspension of 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine (115.5 mg, 0.0002441 mol), sodium carbonate (62 mg, 0.00058 mol) and 10% Pd/C (26 mg, 0.000024 mol) in methanol (1.1 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 2 days. The reaction was purged with nitrogen and filtered through celite with EtOAc. The filtrate was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc/hexanes) to obtain 80 mg (70%) of the title compound.

Step b: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-(pyrimidin-4-yloxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

[0261] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34, step b and Example 65, step d to obtain the title compound. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 41: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(4-chlorobenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-89)

Step a: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-4-(1,1,2,2-tetramethylpropoxy)cyclopentyl]oxy}-6-[(4-chlorobenzyl)oxy]pyrimidine

[0262] To a solution of 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine (0.205 g, 0.000433 mol) and 4-chlorobenzyl alcohol (0.130 g, 0.000910 mol) in DMF (1 mL) under at atmosphere of nitrogen was added sodium hydride (36.4 mg, 0.000910 mol) (60% in oil). The reaction was stirred for 3.5 hours. The reaction was quenched with water and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue by purified by flash chromatography (0 to 7% EtOAc/hexanes) to obtain 98 mg (40%) of the title compound.

Step b: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(4-chlorobenzyl)oxy]pyrimidin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

[0263] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34, step b and Example 65, step d (followed by TBAF removal of secondary silyl group) to obtain the title compound. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 42: *N*-({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl)sulfamide (Compound I-82)

Step a: *tert*-butyl (aminosulfonyl)({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-oxy]cyclopentyl}methyl)carbamate

[0264] To a solution of {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methanol (105.3 mg, 0.0002168 mol) , *N*-Boc-sulfonamide (58.9 mg, 0.000300 mol) and triphenylphosphine (85.3 mg, 0.000325 mol) in EtOAc (4.15 mL) under an atmosphere of nitrogen was added diethyl azodicarboxylate (51.9 μL, 0.000330 mol). The mixture was stirred for four hours. The solvent was removed and the orange residue was purified by flash chromatography (10 to 50% EtOAc/hexanes) to obtain 135.2 mg (94%) of the title compound.

Step b: *tert*-butyl (aminosulfonyl)({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl)carbamate

[0265] To a solution of *tert*-butyl (aminosulfonyl)({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl)carbamate (331.5 mg, 0.0004094 mol) in THF (1.84 mL, 0.0228 mol) and pyridine (1.84 mL) at 0 °C was added pyridine hydrofluoride (0.25 mL, 0.0028 mol) dropwise. The mixture was allowed to slowly warm to 23 °C and stirred for 19 hours. To the reaction was added pyridine hydrofluoride (0.25 mL, 0.0028 mol) and the mixture was stirred an additional 6 hours. The reaction was quenched by the dropwise addition of saturated aqueous $NaHCO_3$. The mixture was partitioned with additional saturated aqueous $NaHCO_3$ and EtOAc, separated, and the aqueous was extracted with EtOAc (2x) and CH_2Cl_2 (2x). The combined organics were washed with brine, dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (30 to 70% EtOAc/hexanes) to collect 34.5 mg (15%) of the title compound. LC/MS: R_t = 1.64 min, ES+ 550 (FA standard).

Step c: *N*-({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl)sulfamide

[0266] To a solution of *tert*-butyl (aminosulfonyl)({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}-methyl)carbamate (34.5 mg, 0.0000628 mol) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) was added trifluoroacetic acid (0.70 mL, 0.0091 mol) and the mixture was stirred for 15 minutes. The mixture was diluted with toluene and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/CH_2Cl_2) to obtain 23.8 mg (84%) of the title compound as a white residue. ^{1}H NMR (CD3OD, 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 standard).

Example 43: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-45)

Step a: 4-chloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-amine

[0267] To a solution of 2,4-dichloro-6-methyl-1,3,5-triazine (0.90 g, 0.0055 mol) in DMF (3.50 mL) and toluene (1.5 mL) at 0 °C was added (*S*)-(+)-1-aminoindan (0.64 mL, 0.0050 mol) followed by DIPEA (0.991 mL, 0.00569 mol) . The mixture was stirred at 0 °C for 30 min. The reaction was poured into water and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 15 % EtOAc/hexanes) to afford 0.69 g (53%) of the title compound.

Step b: *N*-[(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl]-*N'*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-6-methyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine

[0268] A mixture of (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-amine (141.8 mg, 0.0004703 mol), 4-chloro-*N*-[(1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-amine (127.1 mg, 0.0004876 mol) and potassium carbonate (0.130 g, 0.000940 mol) in 1,4-dioxane (0.77 mL) was subjected to microwave irradiation (300 watts, 160 °C) for 30 minutes. The mixture was filtered with CH_2Cl_2 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (10 to 100% EtOAc/hexanes) to obtain 60 mg (24%) of the title compound. LC/MS: R_t = 2.03 min, ES+ 279 (FA standard).

Step c: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl]-methanol

[0269] To a solution of *N*-[(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3aH-cyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl]-*N'*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-6-methyl-1,3, 5-triazine-2,4-diamine (0.23 g, 0.00044 mol) in THF (1 mL) was added 1.00 M of TBAF in THF (1.31 mL). The reaction was stirred for 30 minutes. The solution was concentrated and the residue purified by flash chromatography (0 to 4% MeOH/EtOAc) to afford 210 mg (>99%) of the title compound. LC/MS: R_t = 1.24 min, ES+ 412 (FA standard).

Step d: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate

[0270] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 65, step d. ^{1}H 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 standard).

Example 44: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-47)

Step d: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclopentyl]-6-chloropyrimidin-4-amine

[0271] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanamine (0.400 g, 1.11 mmol) in EtOH (3.0 mL) was added 4,6-dichloro-pyrimidine (0.199 g, 1.33 mmol) and Et_3N (0.310 mL, 2.22 mmol). The reaction was heated to 140 °C for 1 h in a sealed tube using microwave irradiation then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and purified by flash chromatography (CH_2Cl_2) to afford the title compound (0.300 g, 57%).

Step b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-pyrimidine-4,6-diamine

[0272] A mixture of *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-6-chloropyrimidin-4-amine (0.114 g, 2.42 mmol), (1*R*,2*S*)-2-methoxyindan-1-amine (0.170 g, 1.04 mmol) and Na_2CO_3 (0.10 g, 0.97 mmol) was heated to 180 °C for 2 h in a sealed tube using an oil bath. The reaction was cooled and filtered. The filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (50 to 60 % EtOAc/hexanes) to afford the title compound as a beige foam (0.066 g, 46%). LC/MS: R_t = 2.20 min, ES^+ 599 (Formic Acid).

Step c: {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methanol

[0273] To a solution of *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyrimidine-4,6-diamine (0.188 g, 0.314 mmol) in THF (1.70 mL) and H_2O (1.70 mL) was

added AcOH (5.08 mL). The solution was stirred overnight then concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (0 to 5 % MeOH/EtOAc) to obtain the title compound (0.112 g, 74%). LC/MS: R_t = 1.46 min, ES^+ 485 (Formic Acid).

Step d: {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-47)

[0274] A solution of {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl}methanol (0.112 g, 0.231 mmol) (azetroped with toluene) and pyridine (0.0374 mL, 0.462 mmol) in anhydrous acetonitrile (2.3 mL) was cooled to 0 °C. A 2 N solution of chlorosulfonamide in acetonitrile (0.116 mL) was added dropwise and the reaction was stirred for 3 h. Additional 2 N solution of chlorosulfonamide in acetonitrile (0.026 mL) and pyridine (0.0041 g, 0.052 mol) were added and the reaction was stirred for 1 h then quenched with methanol. The solution was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/DCM) to afford the title compound as a white solid (0.059 g, 57%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 45: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-124)

[0275] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34 steps a-e using (1*S*)-3,3-dimethylindan-1-amine in step b to obtain the title compound. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 46: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-134)

Step a: 4,6-dichloro-*N*-[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazin-2-amine

[0276] To a solution of (1*S*)-3,3-dimethylindan-1-amine (0.67 g, 4.2 mmol) in THF (3 mL) cooled to 0 °C was added cyanuric chloride (0.874 g, 4.74 mmol) resulting in a white solid. DIPEA (0.724 mL, 4.16 mmol) was added and the yellow mixture was stirred for 1.5 hours. The reaction was quenched with H_2O and extracted with DCM (3x). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and collected in vacuo to give a pale yellow oil. The residue was purified by flash chromatography (0 to 25% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.771 g, 60%) as a white solid. LC/MS: R_t = 2.20 min, ES^+ 310 (FA standard).

Step b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-6-chloro-*N'*-[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine

[0277] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanamine (0.200 g, 0.556 mmol), TEA (0.21 mL, 1.50 mmol) in THF (0.80 mL) was added 4,6-dichloro-*N*-[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazin-2-amine (0.160 g, 0.500 mol). The reaction was stirred for 3.5 h then concentrated in vacuo. The residue was purified by preparative TLC (10% EtOAc/hexanes) followed by DCM. The relevant band was cut and washed using acetone, filtered, and concentrated in vacuo to afford the title compound (0.228 g, 71%). LC/MS: R_t = 2.77 min, ES^+ 633 (FA standard).

Step c: {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(4-chloro-6-{[(1*R*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl} methanol

[0278] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 step c using *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-6-chloro-*N'*-[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine. LC/MS: R_t = 2.20 min, ES^+ 518, 520 (FA standard).

Step d: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4- [(4-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl}methanol

[0279] To a solution of {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(4-chloro-6-{[(1*R*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino] cyclopentyl}-

methanol (0.083 g, 0.16 mmol) in EtOH (1.11 mL) was added Pd (10% on carbon) (0.0170 g, 0.0160 mmol) and the mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 4 d. The reaction was purged with nitrogen for 30 minutes then $Pd(OH)_2$ (20% on carbon dry weight) (0.022 g, 0.016 mmol) was added and the mixture was stirred for 4 h under an atmosphere of hydrogen. Filtration of the mixture through a pad of celite, followed by flash chromatography (50-100 % EtOAc/hexanes) afforded the title compound (0.027 g, 35%). LC/MS: R_t = 1.81 min, ES^+ 484 (FA standard).

Step e: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-134)

[0280] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 step d using {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(4-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl} methanol. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 47: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-[(4-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-55)

[0281] The title compound was prepared following the procedure described in Example 46 (step e) using {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(4-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol (prepared as in Example 26). ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 48: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-108)

Step a: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-5-(hydroxymethyl) cyclopentane-1,2-diol

[0282] To a solution of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol•HCl (1.00 g, 5.44 mmol) and 2-amino-4,6-dichloropyrimidine (0.982 g, 5.99 mmol) in isopropyl alcohol (8 mL) was added Et_3N (1.90 mL, 13.6 mmol). The reaction was heated to

90 °C for 1 h in an oil bath then cooled, filtered and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and purified by flash chromatography (20 to 50% MeOH/ CH_2Cl_2) to afford the title compound as an off-white solid (2.025 g, >99%). LC/MS: R_t = 0.81 min ES^+ 260 (FA standard).

Step b: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hydroxymethyl)-5-[(6-iodopyrimidin-4-yl)amino]cyclopentane-1,2-diol

[0283] To a solution of (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol (1.880 g, 7.239 mmol) in hydroiodic acid (23.9 mL) was added sodium iodide (5.42 g, 36.2 mmol). The mixture heated to 70 °C for 10 min then concentrated and azeotroped using toluene (3x). The residue was dissolved in acetone and $NaHCO_3$ was added. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo to obtain the title compound (24 g, >99%). LC/MS: R_t = 0.76 min ES^+ 352 (FA standard).

Step c: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-iodopyrimidin-4-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol

[0284] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 step b using (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hydroxymethyl)-5-[(6-iodopyrimidin-4-yl)-amino]cyclopentane-1,2-diol. LC/MS: R_t 1.24 min ES^+ 392 (FA standard).

Step d: *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-iodopyrimidin-4-amine

[0285] To a solution of {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-iodopyrimidin-4-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol (1.321 g, 3.38 mmol) and 1*H*-imidazole (0.552 g, 8.10 mmol) in DMF (16.9 mL) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.534 g, 3.54 mmol) and the reaction was stirred overnight. The solution was diluted with H_2O and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by flash chromatography (10 to 40% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (1.465 g, 86%). LC/MS: R_t = 2.47 min ES^+ 506 (FA Standard).

Step e: *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-(phenylethynyl)-pyrimidin-4-amine

[0286] To a solution of *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-iodopyrimidin-4-amine (0.300

g, 0.594 mmol) in DMF (2.46 mL) was added CuI (0.0113 g, 0.0594 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.0292 g, 0.0415 mmol). The tube was sealed and flushed with argon. Et_3N (0.165 mL, 1.19 mol) was added and the reaction was stirred for 1 h. Phenylacetylene (0.216 mL, 1.96 mmol) was added and the reaction was stirred overnight. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude mixture was purified by flash chromatography (10 to 40% EtOAc/hexanes) to afford the title compound as a yellow oil (0.238 g, 84%). LC/MS: R_t = 2.47 min, ES^+ 480 (FA standard).

Step f: ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-{[6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]amino}-tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methanol

[0287] To a solution of *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-amine (0.275 g, 0.573 mmol) in THF (2 mL) and pyridine (2 mL) in a teflon vial was added pyridine hydrofluoride (1.3 mL, 0.014 mol) dropwise. The reaction was stirred for 1.5 h then quenched using a saturated aqueous Na_2CO_3 solution (15 mL) and EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 5 % MeOH/EtOAc) to afford the title compound as a yellow solid (0.172 g, 82%). LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 366 (FA standard).

Step g: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-108)

[0288] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 steps d-e using ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-{[6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]amino}tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methanol. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 49: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({6-[(1-naphthylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-42)

[0289] The title compound was prepared in a fashion analogous to Example 34 steps a-e using 1-naphthalenemethylamine in step b to obtain the title compound. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 50: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({6-[(1-naphthylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-119)

Step a: 4-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-6-(1-naphthylmethoxy)pyrimidine

[0290] To a solution of 4-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine (0.200 g, 0.423 mmol) and 1-naphthalenemethanol (0.140 g, 0.888 mmol) in DMF (1 mL) was added sodium hydride (0.0355 g, 0.888 mmol) and stirred for 3 h. The mixture was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 20% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.139 g, 55%).

Step b: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({6-[(1-naphthylmethyl)amino]pyrimidin-4-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate

[0291] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 (steps c-d) and Example 48 (step f) using 4-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-(1-naphthylmethoxy) pyrimidine. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 51: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-81)

Step a: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-6-iodopyrimidin-4-amine

[0292] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 step a using 4,6-diiodopyrimidine heating to 150 °C for 300 sec.

Step b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-amine

[0293] The title compound was prepared following the procedure described in Example 48 step e. LC/MS: R_t = 3.56 min, ES^+ 538 (FA standard).

Step c: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-amine

[0294] The title compound was prepared following the procedure described in Example 3d using *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-amine and $Pd(OH)_2$ on carbon (20% dry weight). LC/MS: R_t = 2.30 min, ES^+ 542 (FA standard).

Step d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentyl)-methyl sulfamate (Compound I-81)

[0295] The title compound was prepared following the procedure described in Example 46 steps c and e and Example 48 step 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 standard).

Example 52: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[6-(2-naphthylmethoxy)pyrimidin-4-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-141)

[0296] The title compound was prepared following the procedure described in Example 50 using 2-naphthalenemethanol. ^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 standard).

Example 53: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-96)

Step a: (1*R*,2*S*)-1-[(6-chloropyrimidin-4-yl)oxy]indan-2-ol and (1*R*,2*S*)-2-[(6-chloropyrimidin-4-yl)oxy]indan-1-ol

[0297] The title compounds were prepared following the procedure described in Example 34 step a using (1*R*,2*S*)-indane-1,2-diol (0.5 g, 3.00 mmol) (Yanagimachi, K. S;

Stafford, D; Dexter, A; Sinskey, A; Drew, S; Stephanopoulos, G. *European Journal of Biochemistry*. **2001**, *268*, *4950-4960*) as a 1.2:1 ratio of 2-O-pyrimidine to 1-O-pyrimidine.

Step b: 4-chloro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}pyrimidine and 4-chloro-6-{[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]oxy}pyrimidine and 4-chloro-6-{[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]oxy}pyrimidine

[0298] To a flame dried flask containing 4Å molecular sieves (0.700 g) cooled under nitrogen and equipped with a reflux condenser was added silver(I) oxide (3 g, 10.0 mmol), (1*R*,2*S*)-1-[(6-chloropyrimidin-4-yl)oxy]indan-2-ol (0.365 g, 1.39 mmol) , and Et_2O (10 mL). MeI (3.08 mL, 49.5 mmol) was pre-purified through an alumina plug and added to the mixture. The reaction was heated to 40 °C for 2 h. The reaction was diluted with Et_2O, filtered through a pad of celite and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (15 to 30% EtOAc/hexanes) to obtain the title compounds as a 1:1 mixture (0.540 g, 70%).

Step c: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}-pyrimidine, and *tert*-butyl{[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)si lyl]oxy}-4-(3-{[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]oxy}phenoxy)cyclopentyl]-methoxy}dimethylsilane, and 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl) cyclopentyl]oxy}-6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}pyrimidine, and *tert*-butyl{[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy}-4-(3-{[(1*S*,2*R*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-oxy}phenoxy)cyclopentyl]methoxy}dimethylsilane

[0299] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (0.334 g, 0.928 mmol) and sodium hydride (0.0779 g, 1.95 mmol)in DMF (3 mL) was added 4-chloro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}pyrimidine (0.539 g, 1.95 mmol). The mixture was stirred for 5 h then quenched with H_2O and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 30 % EtOAc/hexanes) to obtain the title compounds (0.124 g, 22%).

Step d: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}-pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate, and {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]oxy}pyrimidin-4-yl)-oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate, and {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate, and{(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-

inden-2-yl]oxy]pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl]methyl sulfamate (Compounds I-96, I-79, I-98, I-77)

[0300] The title compounds were prepared using the procedure described in Example 51 step d using 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}-pyrimidine, and *tert*-butyl{[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-(3-{[(1*R*,2*S*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]oxy}phenoxy)cyclopentyl]methoxy}dimethylsilane, and 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]oxy}pyrimidine, and *tert*-butyl{[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxy}-4-(3-{[(1*S*,2*R*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]oxy}phenoxy)cyclopentyl]methoxy}dimethylsilane.

Example 54: {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-96)

[0301] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 55: {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1R,2S)-1-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-79)

[0302] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 56: {(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1S,2R)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-98)

[0303] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 57: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-1-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl]-oxy}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-77)

[0304] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 Standard).

Example 58: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-phenylpyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-114)

Step a: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-6-phenylpyrimidine

[0305] A flask containing 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine (0.300 g, 0.634 mmol), phenylboronic acid (0.0696 g, 0.570 mmol), a 2.00 M solution of K_2CO_3 in H_2O (0.317 mL), EtOH (0.0944 mL) and toluene (1.417 mL) was purged with argon for 20 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.0264 g, 0.0229 mmol) was added and the mixture was refluxed overnight. The reaction was cooled and diluted with H_2O. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x). The combined organics were washed with brine, dried ($MgSO_4$) and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.224 g, 76%).

Step b: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-phenylpyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-114)

[0306] The title compound was prepared as described in Example 46 steps c and e and Example 48 step f using 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-phenylpyrimidine. ^{1}H 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= 7.5Hz, J= 2.3 Hz, 1H); 4.17 (dd, J= 7.3 Hz, J= 2.5Hz, 1H); 3.30 (q, J= 3.3Hz, J= 1.6Hz, 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 standard).

Example 59: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-benzylpyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-132)

Step a: 4-benzyl-6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}pyrimidine

[0307] To a solution of 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloropyrimidine (0.264 g, 0.559 mmol) and ferric acetylacetonate (0.0395 g, 0.112 mmol) in THF (9 mL) was added a 1.00 M solution of benzylmagnesium bromide in THF (2.52 mL) and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched using NH_4Cl and extracted with EtOAc (3x). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 15% EtOAc/hexanes) to afford the title compound as a clear oil. (0.254 g, 86%).

Step b: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-benzylpyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-132)

[0308] The title compound was prepared as described in Example 46 steps c and e and Example 48 step f using 4-benzyl-6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}pyrimidine. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 60: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-86)

Step a: ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methanol

[0309] The title compound was prepared following the procedure described in Example 46 step d using ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-{[6-(phenylethynyl)pyrimidin-4-yl]amino}tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methanol.

Step b: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-86)

[0310] The title compound was prepared following the procedure described in Example 48 step g using ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-{[6-(2-phenylethyl)pyrimidin-4-yl]-amino}tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)methanol. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 61: [(1*S*,3*R*,4*R*)-3-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-4-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-76)

Step a: (1*R*,2*R*,4*R*)-2-amino-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0311] A solution of (1*R*,3*R*,5*S*)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ylmethanol (0.419 g, 3.67 mmol) (Feeya, David. *Journal of Organic Chemistry*, **1981**, *46*, 3512-3519) in ammonium hydroxide (7.22 mL) was heated to 65 °C overnight. The solution was concentrated in vacuo and azeotroped with toluene (3x) to afford the title compound as a clear oil (0.473 g, 98%).

Step b: 1*R*,2*R*,4*R*)-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentanol

[0312] The title compound was prepared following the procedure described in Example 48 steps c-d using (1*R*,2*R*,4*R*)-2-amino-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol.

Step c: (1*R*,2*R*,4*R*)-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl acetate

[0313] To a solution of (1*R*,2*R*,4*R*)-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentanol (0.193 g, 0.424 mmol), *N*,*N*-dimethylaminopyridine (4.7 mg, 0.039 mmol) and pyridine (0.281 mL, 3.48 mmol) in DCM (2.1 mL) was added acetic anhydride (0.044 mL, 0.46 mmol) and the mixture stirred overnight. The reaction was diluted with CH_2CL_2 (10 mL) and H_2O (20 mL) then stirred for 10 m. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2CL_2 and combined organics were washed with H_2O. The organic layer was dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated in vacuo to obtain the title compound. LC/MS: R_t = 1.74 min, ES^+ 498 (FA Standard).

Step d: [(1*S*,3*R*,4*R*)-3-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)-4-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-76)

[0314] The title compound was prepared following the procedure described in Example 57 step d using (1*R*,2*R*,4*R*)-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}amino)cyclopentyl acetate. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 62: [(1*R*,3*R*,4*R*)-3-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-amino)-4-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-58)

[0315] The title compound was prepared following the procedure described in Example 59 steps a-d using (1*S*,2*S*,4*R*)-2-amino-4-(hydroxymethyl)cyclopentanol. ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 63: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[{6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-(methyl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-106)

Step a: *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-chloro-*N*-methylpyrimidin-4-amine

[0316] To a mixed solution of *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-chloropyrimidin-4-amine (405 mg, 0.98 mmol) in THF (10.0 mL) and DMF (2.50 mL) was added sodium hydride (47.0 mg, 1.17 mmol) under an atmosphere of Argon, and the mixture was stirred for 15 minutes. Methyl iodide (0.08 mL, 1.27 mmol) was added to the mixture, and the resulting mixture was stirred for 1 h. After quenching by addition of brine (20.0 mL), the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 40.0 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 5 to 15 % ethyl acetate in DCM to afford the title compound (381 mg, 91 %) as a colorless oil. LC / MS: R_t = 2.55 min, ES^+ 428.3 (AA standard).

Step b: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-chloropyrimidin-4-yl)(methyl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol

[0317] To a stirred solution of *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]-6-chloro-*N*-methylpyrimidin-4-amine (400 mg, 0.93 mmol) in THF (10.0 mL) was added 1M solution of tetra-*n*-butylammonium fluoride in THF (1.00 mL, 1.00 mmol), and the mixture was stirred

for 2 h. After quenching by addition of brine (20.0 mL), the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 40.0 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 40 to 100 % ethyl acetate in DCM to afford the title compound (261 mg, 89 %) as a colorless oil. LC / MS : R_t = 1.24 min, ES^+ 314.2 (AA standard).

Step c: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[{6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-(methyl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}-methanol

[0318] {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-chloropyrimidin-4-yl)(methyl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol (130 mg, 0.41 mmol) was weighed into a microwave reaction tube and dissolved in 1-butanol (1.50 mL). To this solution was added *N*,*N*-diisopropylethylamine (0.22 mL, 1.24 mmol) and (*S*)-(+)-1-aminoindan (0.16 mL, 1.24 mmol) and the mixture was heated in a sealed tube under microwave irradiation at 200 °C for 4 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 2 to 5 % methanol in DCM to afford the title compound (40.5 mg, 24 %) as a colorless oil. LC / MS : R_t = 1.49 min, ES^+ 411.5 (AA standard).

Step d: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[{6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-(methyl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methyl sulfamate

[0319] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 step d. LC / MS : R_t = 1.68 min, ES^+ 490.3 (AA standard).

Step e: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[{6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}(methyl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-106)

[0320] To a stirred solution of {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[{6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl-amino]pyrimidin-4-yl}(methyl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methyl sulfamate (12.0 mg, 0.02 mmol) in methanol (3.00 mL) was added 1.00 M hydrochloric acid (0.10 mL), and the mixture was stirred for 8 h. After quenching by addition of saturated $NaHCO_3$ solution, the resulting mixture was evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 5 to 10 % methanol in DCM to afford the title compound (7.80 mg, 71 %). ^{1}H-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 (AA Waters).

Example 64: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5-fluoropyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-113)

Step a: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-5-(hydroxymethyl)-cyclopentane-1,2-diol

[0321] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 using 2,4-dichloro-5-fluoropyrimidine in step a. LC / MS : R_t = 0.89 min, ES^+ 278.0 (FA standard).

Step b: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol

[0322] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 using (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-5-(hydroxymethyl)cyclopentane-1,2-diol in step b. LC / MS : R_t = 1.42 min, ES^+ 318.1(FA standard).

Step c: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({2-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5-fluoropyrimidin-4-yl}amino)-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl]methanol

[0323] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 using {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(2-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-2,2-dimethyltetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl}methanol in step c. LC / MS : R_t = 1.20 min, ES^+ 415.6 (FA standard).

Step d: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5-fluoropyrimidin-4-yl}amino)-2,3-dihydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-113)

[0324] The title compound was prepared following the procedure described in Example 65 step d. (63.5 mg, 62 %) ^{1}H-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 = 4.21min, ES^+ 454.2 (FA long).

Example 65: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(5-fluoro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-83)

Step a: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloro-5-fluoropyrimidine

[0325] To a stirred suspension of sodium hydride (37.4 mg, 0.93 mmol) in THF (5.00 mL) was added a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (285 mg, 0.79 mmol) in THF (2.50 mL) at 0 °C under an atmosphere of Argon, and the mixture was stirred for 15 minutes. To this cooled suspension was added a solution of 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine (120 mg, 0.72 mmol) in THF (2.50 mL) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred for 19 h at 23 °C. After quenching by addition of saturated NH_4Cl solution (50.0 mL), the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 70.0 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 5 to 7 % ethyl acetate in hexanes to afford the title compound (295 mg, 79 %). ^{1}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).

Step b: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-5-fluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyrimidin-4-amine

[0326] 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-6-chloro-5-fluoropyrimidine (260 mg, 0.53 mmol), (1*R*,2*S*)-2-methoxyindan-1-amine (364 mg, 2.12 mmol), and sodium carbonate (224 mg, 2.12 mmol) was weighed into a microwave reaction tube. This mixture was heated in a sealed tube under microwave irradiation at 180 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with DCM (100 mL), and the suspension was filtered. The filtrate was washed with saturated NH4Cl solution (100 mL), and the organic layer was dried over $MgSO_4$. This suspension was filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 0 to 10 % methanol in DCM to afford the title compound (313 mg, 91 %).

Step c: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(5-fluoro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methanol

[0327] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34 using 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-5-fluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyrimidin-4-amine in step c. LC / MS : R_t = 2.60 min, ES^+ 504.5 (FA standard).

Step d: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(5-fluoro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-83)

[0328] To a stirred solution of {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(5-fluoro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-oxy]cyclopentyl}methanol (190 mg, 0.36 mmol) in THF (5.40 mL) was added triethylamine (0.08 mL, 0.54 mmol) and [(diphenylamino)carbonyl]sulfamoyl chloride (186 mg, 0.54 mmol) at 0 °C under an atmosphere of Argon, and the mixture was stirred for 30 min. The reaction mixture was added 1.00 M Hydrochloric acid in (5.40 mL) at 23 °C, and the resulting mixture was stirred for 16 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated $NaHCO_3$ solution (80.0 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with a gradient of 0 to 10 % methanol in DCM to afford the title compound (91.0 mg, 51 %). ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 66: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-71)

Step a: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-6-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine

[0329] A solution of 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine (102 mg, 0.61 mmol), (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-cyclopentanamine (200 mg, 0.56 mmol), and triethylamine (0.16 mL, 1.11 mmol) in ethanol (2.00 mL) was heated in a sealed tube under microwave irradiation at 140 °C for 1 h. The

reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography (0 to 15 % ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (213 mg, 70 %) as a light yellow solid. LC / MS : R_t = 2.60 min, ES^+ 490.5 (AA standard).

Step b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyl-4-{[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyl-methyl)cyclopentyl]-*N'*-[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-5-fluoropyrimidine-4,6-diamine

[0330] A mixture of *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-6-chloro-5-fluoropyrimidin-4-amine (205 mg, 0.38 mmol), (1S)-3,3-dimethylindan-1-amine (243 mg, 1.51 mmol), and sodium carbonate (160 mg, 1.51 mmol) was stirred at 180 °C for 3 h in an oil bath. The reaction mixture was diluted with DCM and the suspension was filtered. The filtrate was concentrated under vacuum and the residue was purified by flash chromatography (5 to 10 % ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (213 mg, 70 %) as a colorless amorphous solid.

Step c: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyl-4-[(6-[[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]cyclopentyl]-methanol

[0331] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34 step c. LC / MS : R_t = 2.51 min, ES^+ 501.5 (AA standard).

Step d: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[[(1*S*)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino]-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-71)

[0332] The title compound was prepared following the procedure described in Example 65 step d. (63.5 mg, 62 %). ^{1}H-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 = 7.53min, ES^+ 466.2 (FA long).

Example 67: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)-pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-118)

Step a: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hydroxymethyl)-5-{[6-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentane-1,2-diol

[0333] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1 steps a and c using 5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthylamine in step c. LC / MS : R_t = 1.29 min, ES^+ 371.3 (AA standard).

Step b: ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-{[6-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyrimidin-4-yl]amino}tetrahydro-3a*H*-cyclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-yl)-methanol

[0334] To a stirred solution of (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hydroxymethyl)-5-{[6-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentane-1,2-diol (70.0 mg, 0.19 mmol) in acetone (5.00 mL) was added 2,2-dimethoxypropane (0.21 mL, 1.70 mmol) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (57.0 mg, 0.23 mmol), and the mixture was stirred for 55 h. The reaction mixture was quenched by addition of saturated $NaHCO_3$ solution (50.0 mL) and then extracted with ethyl acetate (3 x 50.0 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (2 to 10 % Methanol/DCM) to afford the title compound (72.0 mg, 85 %) as a light yellow amorphous solid. LC / MS : R_t = 1.59min, ES^+ 411.3 (AA standard).

Step c: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihydroxy-4-{[6-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ylamino)pyrimidin-4-yl]amino}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-118)

[0335] The title compound was prepared following the procedure described in Example 65 step d. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long)

Example 68: {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-pyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-65)

Step a: (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl (dimethyl) silyl] oxy} cyclopentanol

[0336] A suspension of (1R,4S)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}cyclopent-2-en-1-ol (1.47 g, 0.00439 mol), sodium carbonate (1.1 g, 0.010 mol) and 10%

Pd/C (0.3 g, 0.0003 mol) in EtOAc (20 mL, 0.2 mol) was stirred under an atmosphere of Hydrogen overnight. The reaction was purged with nitrogen and filtered through celite with EtOAc. The filtrate was concentrated to obtain 1.45 g (98%) of the title compound as a 5:1 mixture of diastereomers (desired:undesired).

Step b: (1S,3S,4S)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentyl methanesulfonate

[0337] The title compound was prepared following the procedure described in Example 35 step b.

Step c: (1S,3S,4S)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-(hydroxymethyl)cyclopentyl methanesulfonate

[0338] A suspension of (1S,3S,4S)-3-[(benzyloxy)methyl]-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}cyclopentyl methanesulfonate (690 mg, 0.0017 mol) and Palladium hydroxide, 20 wt. % Pd on carbon (160 mg, 0.00012 mol) in methanol (10 mL, 0.2 mol) was stirred under an atmosphere of hydrogen for 2 hours. The reaction was purged with nitrogen and filtered the mixture through celite with DCM. The filtrate was concentrated to obtain 350 mg (65%).

Step d: ((1S,2S,4R)-4-azido-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentyl)methanol

[0339] To a solution of (1S,3S,4S)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-(hydroxymethyl)-cyclopentyl methanesulfonate (0.470 g, 0.00145 mol) in N,N-Dimethylformamide (6 mL, 0.08 mol) was added sodium azide (0.4 g, 0.006 mol) 23 °C, and the mixture was heated at 55 °C for 3 hours. The reaction was cooled to 23 °C, quenched by addition of water and extracted with Et_2O (3x), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (10 to 25% ethyl acetate/hexane) to obtain 211 mg (53.7%).

Step e: ((1S,2S,4R)-4-amino-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentyl)methanol

[0340] A suspension of ((1S,2S,4R)-4-azido-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-cyclopentyl)methanol (0.211 g, 0.000777 mol) and 10% Pd/C (0.047 g, 0.000044 mol) in EtOAc (6 mL, 0.06 mol) was stirred under an atmosphere of Hydrogen overnight. The reaction was purged with nitrogen and filtered the mixture through celite with DCM. The filtrate was concentrated to obtain 167 mg (87.5%) of the title compound.

Step f: {(1S,2S,4R)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(6-chloropyrimidin-4-yl)amino]-cyclopentyl}methanol

[0341] A mixture of ((1S,2S,4R)-4-amino-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentyl)-methanol (0.132 g, 0.000538 mol), pyrimidine, 4,6-dichloro- (0.096 g, 0.00064 mol) and triethylamine (0.1 mL, 0.001 mol) in ethanol (1.5 mL, 0.025 mol) was subjected to microwave irradiation (140 °C) for 60 minutes. The resulting dark brown mixture was concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/DCM) to give 158 mg (82%).

Step g: {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-65)

[0342] The title compound was prepared following the procedure described in Example 44 (steps b and d) using (1S)-3,3-dimethylindan-1-amine. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 69: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*S*)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methylsulfamate (Compound I-43)

[0343] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34 using (1*S*,2*S*)-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amine (Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 1774) in step b. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 standard).

Example 70: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-{[(1*R*)-2,2-Difluoro-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]amino}-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-147)

[0344] The title compound was prepared following the procedure in Example 46 steps a-d using (1R)-5-chloro-2,2-difluoroindan-1-amine in step a. The sulfamation was carried out according to the procedure in Example 65 step d to give the title compound. ^{1}H NMR (CD_3OD 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 long).

Example 71: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compounds I-142 and I-143)

[0345] The title compound was prepared as a 1:1 mixture of diastereomers following the procedures in Example 34. Rel-(1R,2S)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine, generated by adapting the following literature precedent: 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, was used as a coupling partner in step b. The mixture was then separated by chiral HPLC (Chiralpak AD 20x250, eluent 85/15/0.1% hex/EtOH/DEA at 20 mL/min). Analytical data for {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-142): ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long). Analytical data for {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)-oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-143): ^{1}H 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 long).

Example 72: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*R*)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-85)

[0346] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1, steps a-c using (1*R*,2*R*)-(+)-2-benzyloxycyclopentylamine and Example 65, step d. ^{1}H-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 long)

Example 73: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*,2*S*)-2-(benzyloxy)cyclopentyl]amino}pyrimidin-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-92)

[0347] The title compound was prepared following the procedure described in Example 1, steps a-c using (1*S*,2*S*)-(+)-2-benzyloxycyclopentylamine and Example 65, step d. ^{1}H-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 standard).

Example 74: ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[6-({(1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)carbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl *rel*-sulfamate (Compound I-66)

Step a: *tert*-butyl *rel*-(2a*R*,7b*R*)-2-oxo-2,2a,3,7b-tetrahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]azete-1-carboxylate

[0348] To a mixed solution of *rel*-(2a*R*,7b*R*)-1,2a,3,7b-tetrahydro-2*H*-indeno[1,2-*b*]azet-2-one (1.20 g, 7.54 mmol) and *N*,*N*-dimethylaminopyridine (0.20 g, 2.00 mmol) in acetonitrile (24.0 mL) was added di-*tert*-butyldicarbonate (3.29 g, 15.1 mmol) at 0 °C under an atmosphere of Argon, and the mixture was stirred for 1 h at 23 °C. The reaction mixture was added DCM (ca.200 mL) and then the organic layer was washed with saturated $NaHCO_3$ solution and brine. After drying over $MgSO_4$, the suspension was filtered and the filtrate was evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (10 to 30 % ethyl acetate/hexanes) to afford the title compound (1.85 g, 90 %) as a light pink solid. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) 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).

Step b: *tert*-butyl *rel*-[(1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)carbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-carbamate

[0349] To *tert*-butyl *rel*-(2a*R*,7b*R*)-2-oxo-2,2a,3,7b-tetrahydro-1*H*-indeno[1,2-*b*]azete-1-carboxylate (200 mg, 0.77 mmol) was added 2.00 M dimethylamine in THF (1.90 mL, 3.80 mmol) in the sealed tube, and the mixture was microwaved at 120 °C for 30 minutes. The

reaction mixture was concentrated under vacuum, and then the residue was washed with small amount of hexane to give the title compound (226 mg, 91%) as a white solid.

Step c: *rel*-(1*R*,2*R*)-1-amino-*N*,*N*-dimethylindane-2-carboxamide

[0350] To a stirred solution of *tert*-butyl *rel*-{(1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)carbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl}carbamate (690 mg, 2.15 mmol) in DCM (25.0 mL) was added zinc dibromide (970 mg, 4.31 mmol) and ethanol (0.25 mL, 4.31 mmol), and the mixture was stirred for 18 h. The reaction mixture was quenched by addition of water (20.0 mL) and the resulting mixture was stirred for 2 h. To this mixture was added 1.00 M NaOH (30.0 mL) and extracted with DCM (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography (10 to 30 % Methanol/DCM) to afford the title compound (438 mg, 95 %) as a colorless oil. LC / MS : R_t = 0.89 min, ES^+ 205.2 (AA standard).

Step d: ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[6-({(1*R*,2*R*)-2-[(dimethylamino)carbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl *rel*-sulfamate (Compound I-66)

[0351] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34, steps a-c and Example 65, step d. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 75: ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[6-({(1*R*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl *rel*-sulfamate (Compound I-53)

Step a: *rel*-(1*R*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]indan-1-amine

[0352] To a stirred suspension of lithium tetrahydroaluminate (256 mg, 6.74 mmol) in THF (20.0 mL) was added a solution of *rel*-(1*R*,2*R*)-1-amino-*N*,*N*-dimethylindane-2-carboxamide (580 mg, 2.70 mmol) in THF (10.0 mL) at 0 °C under an atmosphere of Argon, and then the mixture was stirred for 1 h at 60 °C following by stirring for 14 h at 23 °C. The reaction mixture was quenched by addition of water and 1.00 M NaOH (5.00 mL), and the resulting mixture was stirred for 2 h. This suspension was filtered through a Celite pad, and the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (5

to 20 % Methanol/DCM with 1 % NH_4OH) to afford the title compound (438 mg, 95 %) as a light brown oil.

Step b: ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[6-({(1*R*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl}amino)pyrimidin-4-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl *rel*-sulfamate (Compound I-53)

[0353] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34, steps a-c using *rel*-(1*R*,2*S*)-2-[(dimethylamino)methyl]indan-1-amine and Example 65, step d. ^{1}H-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 long).

Example 76: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2, 3-dihydro-1H-inden-1-yl] amino}pyridin-4-yl)oxy]- 2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-35)

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

[0354] To a suspension of magnesium (2.98 g, 0.123 mol) in ether (30 mL) was added iodine (0.165 g, 0.000651 mol). To this was slowly added a solution of 4-chlorobenzyl bromide (24.00 g, 0.1168 mol) in ether (100 mL). Upon addition of approximately 1 mL of solution an exotherm was noted and the mixture reached reflux. The addition of solution was slowly continued to maintain a gentle reflux (~90 min). On completion of addition, the reaction was heated for 30 minutes at 45 °C. The reaction was then cooled to 0 °C. Isobutyraldehyde (12.7 mL, 0.140 mol) in ether (10 mL) was then added slowly over 2 hours. On completion of the addition the reaction was allowed to warm to 23 °C and stirred overnight. The reaction was quenched with ice (~200 g) and acidified with 2M HCl (~100 ml). This was extracted twice with ether and the organic phase was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/CH_2Cl_2) to afford the title compound (9.89 g, 43%).

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

[0355] To a solution of concentrated sulfuric acid (3.00 mL, 0.056 mol) in water (0.28 mL, 0.0156 mol) was added 1-(4-chlorophenyl)-3-methylbutan-2-ol (1.00 g, 0.00503 mol) over 30 minutes. Additional sulfuric acid was added to dissolve the solid. The mixture was stirred for 2 hours. The mixture was poured onto ice then extracted with ether. The organic

phase was washed (water), dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated. The residue was filtered through a plug of silica with CH_2Cl_2 to afford the title compound (0.568 g, 63%).

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

[0356] To a solution of 6-chloro-1,1-dimethylindane (6.00 g, 0.0332 mol) in acetone (100 mL, 2 mol) was added 1.5 M of magnesium sulfate in water (30 mL) and potassium permanganate (12.3 g, 0.0780 mol). The reaction was stirred overnight, the resulting deposit was filtered, and the solution was concentrated to a reduced volume. The solution was extracted with EtOAc (3 x 100 ml) and the organic layer was concentrated. Purification by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) afforded the title compound (4.33 g, 67%) as a white solid.

Step d: (2*R*)-2-[[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-2-phenylethanol

[0357] To a mixture of 5-chloro-3,3-dimethylindan-1-one (4.33 g, 0.0222 mol) and (*R*)-(-)-2-phenylglycinol (3.2 g, 0.0234 mol) in toluene (200 mL) was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (241 mg, 0.00127 mol). The reaction was stirred at reflux (140 °C) under an atmosphere of nitrogen overnight, cooled and diluted with toluene. The mixture was washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and water and the organic phase was concentrated. The residue was dissolved in THF (200 mL) under an atmosphere of nitrogen and cooled at 0 °C. To this was added acetic acid (3.79 mL, 0.0667 mol) and sodium borohydride (1.26 g, 0.0334 mol). The reaction was stirred under at atmosphere of nitrogen overnight. The reaction was partitioned between CH_2Cl_2 and saturated aqueous $NaHCO_3$ solution, separated, and the organic phase was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (20 to 100% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (6.25 g, 90%) as a white solid.

Step e: (1*S*)-5-chloro-3,3-dimethylindan-1-amine•HCl

[0358] To a solution of lead(IV) acetate (9.92 g, 0.0212 mol) in methanol (80 mL) at 0 °C under an atmosphere of nitrogen was added (2*R*)-2-[[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino]-2-phenylethanol (4.288 g, 0.01358 mol) as a solution in methanol (80 mL) dropwise over 10 min. On completion of the addition, the mixture was warmed to 23 °C and stirred for 90 mins. To this was added 0.943 M of sodium carbonate in water (194 mL) and the mixture stirred for 10 min. CH_2Cl_2 (500 mL,) was added and the

mixture was filtered and washed with CH_2Cl_2. The filtrates were collected, the organic phase was separated and the aqueous extracted with CH_2Cl_2 (25 ml). The combined organics were evaporated to dryness. The residue was dissolved in ethanol (500 mL) and 10.4 M of hydrochloric acid in water (15.6 mL) was added. The mixture was heated to reflux (95 °C) overnight. The mixture was cooled, evaporated and the residue was treated with ether and sonicated. The solid was isolated by filtration, washed with ether and dried to yield the title compound (2.704 g, 86%) as the HCl salt.

Step f: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclo pentyl]oxy}-*N*-[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-di hydro-1H-inden-1-yl]pyridin-2-amine

[0359] To a mixture of [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-yl](chloro)[(2,3-•)-(1Z)-1-phenylprop-1-ene-2,3-diyl]palladium(2+) (3.4 mg, 0.0000052 mol) and potassium *tert*-butoxide (32.0 mg, 0.000286 mol) under an atmosphere of argon was added 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-cyclopentyl]oxy}-2-chloropyridine (0.1226 g, 0.0002596 mol) in 1.00 ml DME, followed by (1*S*)-5-chloro-3,3-dimethylindan-1-amine (0.048 g, 0.00025 mol) in 1 ml DME. The mixture was stirred overnight, and the solution was poured into 50 ml EtOAc, washed with 10 ml water and concentrated. The residue was purified by preparative plate chromatography (70% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (28.0 mg, 18.0%).

Step g: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(2-{[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyridin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methanol

[0360] The title compound was prepared by a method analogous to Example 34, step c.

Step h: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(2-{[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyridin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate

[0361] To a solution of {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(2-{[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyridin-4-yl)oxy]cyclopentyl}-methanol (28.1 mg, 0.0000543 mol) in DMA (1.00 mL) was added chlorosulfonamide (0.0251 g, 0.000217 mol) in 0.50 ml acetonitrile. The mixture was stirred for 30 min then poured into 50 ml EtOAc and 1.00 ml Et_3N. The layers were separated and the organic layer was washed (water) and concentrated. The residue was purified by preparative plate chromatography (85% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (28.7 mg, 89%) as a white solid.

Step i: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}-pyridin-4-yl)oxy]- 2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate

[0362] A solution of {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(2-{[(1*S*)-5-chloro-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]amino}pyridin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (0.0287 g, 0.0000481 mol) in 3.0% (V/V) HCl in ethanol (25.0 ml) was stirred for 4 hrs. The reaction was concentrated and dissolved in 50 ml EtOAc and 1.00 ml triethylamine. The solution was washed with water, concentrated, and the residue was isolated by preparative plate chromatography (5% MeOH/EtOAc) to afford the title compound (16.5 mg, 71%) as a white solid. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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 standard).

Example 77: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-109)

Step a: 2-amino-4-chloro-3-nitropyridine

[0363] To a solution of 2-amino-4-chloropyridine (5.00 g, 0.0389 mol) in sulfuric acid (40.8 mL) with stirring at 0 °C was added a solution of nitric acid (2.72 g, 0.0389 mol) and sulfuric acid (3.89 g, 0.0389 mol). The mixture was stirred (1 hr) then poured into 200 g ice and 100 ml water. The solid was filtered and collected. The solution was neutralized with 28% NH_3 in water to pH ~5. The solution was extracted with EtOAc (3 x 300 ml). The solid also was dissolved in EtOAc and neutralized with 28% NH_3 in H_2O. The organic layers were combined, concentrated with 30 g silica gel, and purified by flash chromatography (20 to 60% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (2.40 g, 36%) as a yellow solid.

Step b: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-3-nitropyridin-2-amine

[0364] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (0.782 g, 0.00217 mol) in THF (30.0 mL) was added NaH (0.156 g, 0.00650 mol) and the mixture was stirred for 1 h. To this was added 2-amino-4-chloro-3-nitropyridine (0.376 g, 0.00217 mol) and the mixture was stirred overnight.

The solution was concentrated and the residue was purified by flash chromatography (25% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.381 g, 35%) as a yellow solid.

Step c: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}pyridine-2,3-diamine

[0365] To a solution of 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-3-nitropyridin-2-amine (0.361 g, 0.000725 mol) in CH_2Cl_2 (6.00 mL) and acetic acid (3.00 mL) was added zinc (0.474 g, 0.00725 mol) and the mixture was stirred for 30 min. The suspension was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in 50 ml EtOAc and 3 ml Et_3N then washed with water (2 x 10 mL). The organic layer was dried ($MgSO_4$) and concentrated to afford the crude product (0.297 g, 88%).

Step d: 7-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine

[0366] A mixture of 1- naphthalenecarboxaldehyde (115 mg, 0.000738 mol), 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}pyridine-2,3-diamine (115.1 mg, 0.0002460 mol) and sodium metabisulfite (0.140 g, 0.000738 mol) in acetonitrile (2.00 mL) was subject to microwave irradiation at 180 °C for 25 mins. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The residue was purified by preparative plate chromatography (25% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.101 g, 68%) as a white solid.

Step e: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-{[2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]oxy}cyclopentyl)methanol

[0367] The title compound was prepared by a method analogous to Example 34, step c.

Step f: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[2-(1-naphthyl)-3H-imida zo[4,5-b]pyridin-7-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-109)

[0368] To a solution of ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-{[2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]oxy}cyclopentyl)methanol (0.0624 g, 0.000127 mol) in DMA (2.00 mL) was added chlorosulfonamide (0.0736 g, 0.000637 mol) and the mixture was stirred for 10 min. To this was added 12 M of hydrochloric acid in water (2.00 mL) dropwise at 0 °C and the mixture was stirred for 10 min. The mixture was added dropwise to 50 mL of a 2N Na_2CO_3 solution, and was extracted by CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). The combined

organic layers were concentrated and the residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH/EtOAc) to provide the title compound (14.5 mg, 25%) as a white solid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 78: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-chloro-2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-56)

Step a: *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclopentyl]-5-chloro-3-nitropyridine-2,4-diamine

[0369] A solution of 4,5-dichloro-3-nitropyridin-2-amine (0.0365 g, 0.000175 mol) (Johansson, H; Lawitz, K; Nikitidis, G; Sjoe, P; Storm, P. PCT Int. Application WO2004/016611), (1R,3S,4S)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclopentanamine (0.0947 g, 0.000263 mol) and DIPEA (0.0907 g, 0.000702 mol) in ethanol (10.0 mL) was refluxed overnight. The reaction was concentrated and purified by flash chromatography (30% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.0768 g, 82%) as a yellow solid.

Step b: N(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclopentyl]-5-chloropyridine-2,3,4-triamine

[0370] *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-5-chloro-3-nitropyridine-2,4-diamine (0.875 g, 0.00165 mol) and zinc (0.431 g, 0.00659 mol) was added to acetic acid (40.0 mL, 0.704 mol) with stirring for 10 mins. The mixture was stirred for 10 min and the solid was filtered off. The filtrate was concentrated, dissolved in EtOAc (50 mL) washed with water (2 x10). To the organic phase was added 2 ml Et_3N and the mixture was washed with 10 mL water. The organic layer was concentrated and purified by flash chromatography (30% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.746 g, 90%) as a white solid.

Step c: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-chloro-2-(1-naphthyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-56)

[0371] The title compound was prepared in an analogous fashion to Example 77, steps d-f. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 79: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[6-(cyclopentylamino)pyrimidin-4-yl]oxy]-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-127)

[0372] The title compound was prepared in a manner analogous to Example 34, step b using cyclopentanamine and Example 76, steps g-i. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 80: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-([2-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl amino]pyridin-4yl]oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-94)

Step a: 4-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy]-2-chloropyridine

[0373] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (973.5 mg, 0.002699 mol) in DMF (8.00 mL, 0.103 mol) was added NaH (202 mg, 0.00504 mol) (60% in oil). After stirring the mixture for 10 minutes, 2-chloro-4-nitro-pyridine (400.0 mg, 0.00252 mol) was added and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched with water and extracted with (3 x 50 ml EtOAc). The combined organic layers were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc/hexanes) to obtain the title compound (0.9859 g, 83%) as a clear oil.

Step b: 4-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy]-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]pyridin-2-amine

[0374] To a mixture of [1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-yl](chloro)[(2,3-•)-(1Z)-1-phenylprop-1-ene-2,3-diyl]palladium(2+) (7.8 mg, 0.000012 mol) and potassium *tert*-butoxide (73.7 mg, 0.000656 mol) under an atmosphere of argon was added 4-[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-cyclopentyl]oxy]-2-chloropyridine (281.8 mg, 0.0005968 mol) in 1 ml DME. The solution was stirred for 5 mins, then (S)-(+)-1-aminoindane (0.10 mL, 0.000776 mol) in 1.0 ml DME was added dropwise over 15 min. The solution was stirred overnight, then dissolved in 50 mL EtOAc, washed with water, and concentrated. The residue was purified by flash

chromatography (30% EtOAc/hexanes) to afford the title compound (0.3219 g, 95%) as a white solid.

Step c: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl amino]pyridin-4-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-94)

[0375] The title compound was prepared in a manner analogous to Example 76, steps g-i. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7.75 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.16 (dd, 1H, J = 6.3Hz, 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).

Example 81: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-149)

[0376] The title compound was prepared as a 1:1 mixture of with the compound in example 82 according to Example 34, steps a-d, followed by HCl-mediated desilylation. Rel-(1R,2S)-2,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine, prepared according to the reference found in Example 71, was used as a coupling partner in step b. The title compound was then isolated via chiral HPLC (Chiralcel OD 20x250, eluent 88/12/0.2% hex/EtOH/DEA at 20 mL/min). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 82: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]-amino}pyrimidin-4-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-148)

[0377] The title compound was prepared as a 1:1 mixture of with the compound in example 81 according to Example 34, steps a-d, followed by HCl-mediated desilylation. Rel-(1R,2S)-2,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine, prepared according to the reference found in Example 71, was used as a coupling partner in step b. The title compound was then isolated via chiral HPLC (Chiralcel OD 20x250, eluent 88/12/0.2% hex/EtOH/DEA at 20 mL/min). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 83: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-151)

[0378] The title compound was prepared as a 1:1 mixture of with the compound in example 84 according to example 34, steps a-d, followed by HCl-mediated desilylation and then treatment with 1.0 equivalents of potassium hydroxide as a solution in methanol to afford the corresponding potassium salt. Rel-(1R,2S)-2-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine, prepared according to the reference found in Example 71, was used as a coupling partner in step b. The title compound was then isolated via chiral HPLC (Chiralpak AD 20x250, eluent 85/15/0.1% hex/EtOH/DEA at 20 mL/min). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 84: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl]amino}pyrimidin-4-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-150)

[0379] The title compound was prepared as a 1:1 mixture of with the compound in example 83 according to example 34, steps a-d, followed by HCl-mediated desilylation and then treatment with 1.0 equivalents of potassium hydroxide as a solution in methanol to afford the corresponding potassium salt. Rel-(1R,2S)-2-methoxy-4,4-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine, prepared according to the reference found in Example 71, was used as a coupling partner in step b. The title compound was then isolated via chiral HPLC (Chiralpak AD 20x250, eluent 85/15/0.1% hex/EtOH/DEA at 20 mL/min). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 85: [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}-methyl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (I-33)

Step a: 2-Chloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6-methylpyrimidine-4-amine

[0380] 2,4-Dichloro-6-methylpyrimidine (2.54 g, 0.156 mol) was dissolved in ethanol (100 mL) and *N*,*N*-Diisporopylethylamine (4.07 mL, 0.23 mol) was added followed by (*S*)-1-Aminoindan (2.00 mL, 0.156 mol). The solution was heated to reflux for 2 hours, TLC indicated complete conversion. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 0 to 50% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (1.95 g, 46%). LC/MS: R_t = 1.90 min, ES^+ 260 (AA standard).

Step b: *N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6-methylpyrimidine-4-amine

[0381] 2-Chloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6-methylpyrimidine-4-amine (1.95 g, 7.5 mmol) was dissolved in ethanol (5 mL) and 10% Pd/C (0.140 g, 0.13 mmol) was added. The flask was filled with hydrogen and stirred overnight. At that time, TLC indicated complete conversion. Palladium was filtered off and the solvent was removed in vacuo. The residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 50 to 100% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (1.65 g, 93%). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES^+ 226 (AA standard).

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

[0382] *N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6-methylpyrimidine-4-amine (0.575 g, 2.55 mmol) was dissolved in THF (24 mL) and 1.8M Phenyllithium in di-*n*-butyl ether (2.98 mL, 5.36 mmol) was added and stirred for 1 hour. The mixture was cooled to 0 °C and a solution of (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-methoxyphenyl)hexahydrooxireno[4,5]cyclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxine (0.634 g, 2.55 mmol) in THF (15 mL) was slowly added. The mixture was stirred at 0 °C for 45 minutes and 23 °C for 2 hours. At that time, LCMS indicated ~70% conversion. The reaction was quenched using saturated ammonium chloride (30 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL), dried with anhydrous magnesium sulfate, filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 50 to 100% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.465 g, 38%). LC/MS: R_t = 1.77 min, ES^+ 474 (AA standard).

Step d: O-[(4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-pyrimidin-4-yl}-methyl)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-yl] *O*-phenyl thiocarbonate

[0383] (4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-pyrimidin-4-yl}-methyl)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (0.465 g, 0.98 mmol) was dissolved in DCM (17 mL) under an atmosphere of argon and 4-(dimethylamino)-pyridine (0.24 g, 1.96 mmol) was added followed by phenyl chlorothionocarbonate (.204 mL, 1.47 mmol). The mixture was stirred for 1 hour. The solvent was concentrated in vacuo and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 50 to 100% EtOAc in hexanes on a column pre-treated with 1% TEA in hexanes to afford the title compound (0.508 g, 84%). LC/MS: R_t = 2.38 min, ES^+ 610 (AA standard).

Step e: *N*-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6-{[(4a*S*,6*S*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]methyl}pyrimidin-4-amine

[0384] *O*-[(4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-pyrimidin-4-yl}methyl)-2-(4-methoxyphenyl)hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-yl] *O*-phenyl thiocarbonate (0.508 g, 0.83 mmol) was dissolved in toluene (14 mL) under an atmosphere of nitrogen and tri-*n*-butyltin hydride (0.448 mL, 1.67 mmol) was added followed by 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (0.027 mg, 0.17 mmol). The solution was heated to reflux for 1 hour, the mixture was cooled down, the solvent was concentrated to 30 mL and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 50 to 100% EtOAc in hexanes to afford the title compound (0.280 g, 73%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES^+ 458 (AA standard).

Step f: (1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}methyl)-2-(hydroxymethyl)cyclopentanol

[0385] *N*-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6-{[(4a*S*,6*S*,7a*S*)-2-(4-methoxyphenyl)-hexahydrocyclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-yl]methyl}pyrimidin-4-amine (0.280 g, 0.61 mmol) was dissolved in THF (2 mL), water (2 mL) and AcOH (6 mL, 0.106 mmol) were added. The mixture was stirred under an atmosphere of argon for 60 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified via silica gel chromatography eluting with a gradient of 0 to 10% MeOH in DCM to afford the title compound (0.190 g, 91%). LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 340 (AA standard).

Step g: [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-4-yl}methyl)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (I-33)

[0386] The title compound was prepared following the procedure described in Example 65, step d. ^{1}H 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 standard).

Example 86: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5,6-dihydro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-146)

Step a: 2-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)ethanol

[0387] (4,6-dichloropyrimidin-5-yl)acetaldehyde (2.96 g, 15.5 mmol) was dissolved in methanol (60 mL) and cooled at 0 °C. Sodium tetrahydroborate (0.879 g, 23.2 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 hour. TLC indicated complete conversion. The reaction was quenched with water (20 mL), methanol was removed in vacuo and the residue was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The combined organic extracts were dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 0 to 100% ethyl acetate in methylene chloride to afford the title compound (1.90 g, 63%). LC/MS: R_t = 0.93 min, ES^+ 194 (AA standard).

Step b: 2-{4-chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-5-yl}ethanol

[0388] 2-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)ethanol (1.90 g, 9.84 mmol) was dissolved in 1-butanol (97 mL) and *N*,*N*-Diisopropylethylamine (3.43 mL, 19.7 mmol) and (*S*)-1-Aminoindane (1.26 mL, 9.84 mmol) were added. The solution was heated at 130 °C for 3 days. Solvent was removed in vacuo and the residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 0 to 100% ethyl acetate in methylene chloride to afford the title compound (2.80 g, 98%). LC/MS: R_t = 1.63 min, ES^+ 290 (AA standard).

Step c: 2-(2-{4-chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-5-yl}ethyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

[0389] 2-{4-chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-5-yl}ethanol (2.80 g, 9.66 mmol), phthalimide (1.56 g, 10.6 mmol) and triphenylphosphine (2.79 g, 10.6 mmol) were dissolved in THF (105 mL) and the solution was cooled at 0 °C. DIAD (2.09 mL, 10.6 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred 23 °C for 1 hour. The solvent

was removed in vacuo and the residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 10 to 50% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (3.50 g, 86%). LC/MS: R_t = 2.12 min, ES^+ 419 (AA standard).

Step d: 5-(2-aminoethyl)-6-chloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyrimidin-4-amine

[0390] 2-(2-{4-chloro-6-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]pyrimidin-5-yl}ethyl)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (3.50 g, 8.32 mmol) was suspended in ethanol (102 mL) and hydrazine hydrate (1.62 mL, 33.3 mmol) was added. The mixture was heated to reflux for 1 hour. At that time, LCMS indicated complete conversion. The mixture was cooled to 23 °C, crystals were filtered off, the residue was evaporated in vacuo and purified using chromatography on silica gel using gradient 0 to 20% MeOH in methylene chloride to afford the title compound (1.20 g, 50%). LC/MS: R_t = 1.29 min, ES^+ 289 (AA standard).

Step e: *N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0391] 5-(2-aminoethyl)-6-chloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]pyrimidin-4-amine (1.00 g, 3.46 mmol) and *N*,*N*-diisopropylethylamine (1.21 mL, 6.92 mmol) were dissolved in 1,4-dioxane (19 mL) and the solution was heated in a pressure tube at 160 °C for 48 hours. At that time, LCMS indicated complete conversion. Solvent was removed in vacuo and the residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 0 to 20% MeOH in methylene chloride to afford the title compound (0.81 g, 93%). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES^+ 253 (AA standard).

Step f: 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentenyl-*N*-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine

[0392] *N*-[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine (0.460 mg, 1.82 mmol) was dissolved in DMF (20 mL) and NaH (60%, 0.146 g, 3.65 mmol) was added. The mixture was heated at 60 °C for 5 minutes. (1*S*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentenyl methanesulfonate (0.800 g, 1.82 mmol) in DMF (10 mL) was added and the resulting mixture was heated at 100 °C for 2 hours. The solution was cooled to 23 °C, quenched with saturated brine (20 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL), dried with magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuo. The residue was purified using chromatography on silica gel using gradient 0 to 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.22 g,

20%). LC/MS: R_t = 7.17 min, ES^+ 596 (AA Nonpolar: Phenominex Luna 5um C18 50 X 4.6 mm column at 2.5 ml/min gradient of ACN containing 50 to 0 % 10 mM Ammonium Acetate in H_2O for 3min.)

Step g: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]-5,6-dihydro-7*H*-pyrrolo-[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-146)

[0393] The title compound was prepared following the procedures described in Example 34, step c and Example 65, step d. ^1H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 87: ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[2-2,3-dihydro-1*H*-indol-1-ylcarbonyl)pyridine-4-yl]amino}-2,3-dihydroxycyclopentyl)methylsulfamate (Compound I-145)

[0394] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 standard).

Example 88: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylamino]carbonyl} pyridine-4-yl)amino]-2,3-dihydroxycyclopentyl}methylsulfamate (Compound I-144)

[0395] ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 89: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(3-chlorophenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-60)

Step a: 6-chloro-4,5-diaminopyrimidine

[0396] A suspension of 5-Amino-4,6-dichloropyrimidine (3 g, 0.02 mol) in ammonia (25 mL, 7N/MeOH, 0.175 mole) was heated at 118 °C overnight(under pressure). The reaction was cooled to 23 °C, filtered and washed with ethanol to obtain 1.92 g (70%).

Step b: 6-chloro-8-(3-chlorophenyl)-9*H*-purine

[0397] To a mixture of 6-Chloro-4,5-diaminopyrimidine (0.70 g, 4.84 mmol) and 3-chlorobenzoic acid (0.76 g, 4.84 mmol) in the flask was added phosphoryl chloride (40.0 mL), and the resulting mixture was stirred for 16 h at 100 °C. The reaction mixture was evaporated to remove excess phosphoryl chloride, and the residue was added to water (20 mL). The precipitate was filtered and purified by flash chromatography (0 to 5 % Methanol/DCM) to afford the title compound (1.28 g, 31 %) as a yellow solid. LC / MS : R_t = 1.59 min, ES^+ 265.0 (FA standard).

Step c: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-8-(3-chlorophenyl)-9*H*-purin-6-amine

[0398] A solution of 6-chloro-8-(3-chlorophenyl)-9*H*-purine (155 mg, 0.58 mmol), (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-cyclopentanamine (200 mg, 0.56 mmol) (Example 128, steps a-c), and *N*,*N*-diisopropylethylamine (0.20 mL, 1.17 mmol) in ethanol (2.00 mL) was microwaved at 160 °C for 30 minutes. The reaction mixture was concentrated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography (0 to 5 % Methanol/DCM) to afford the title compound (275 mg, 76 %) as a light yellow solid.

Step d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-{[8-(3-chlorophenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}cyclopentyl)methanol

[0399] The title compound was prepared following the procedure described in Example 34, step c. LC / MS : R_t = 2.07 min, ES^+ 474.2 (AA standard).

Step e: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(3-chlorophenyl)-9H-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)-methyl sulfamate (Compound I-60)

[0400] The title compound was prepared following the procedure described in Example 65, step d. ^{1}H-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 long)

Example 90: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,6-dimethoxyphenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-93)

[0401] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2,6-dimethoxybenzoic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 91: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({8-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-9*H*-purin-6-yl}-amino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-122)

[0402] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using α,α,α-Trifluoro-*o*-toluic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 92: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(2-phenoxyphenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-37)

[0403] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2-phenoxybenzoic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, THF-d8) δ : 8.40 (br d, 1H, *J*= 7.5 Hz), 8.18 (bs, 1H), 7.43-7.34 (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 long).

Example 93: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(1-naphthyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}cyclopentyl)-methyl sulfamate (Compound I-49)

[0404] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 1-naphthalenecarboxylic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 94: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-dibenzo[*b*,*d*]furan-4-yl-9*H*-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-39)

[0405] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using dibenzofuran-4-carboxylic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 95: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-Biphenyl-3-yl-9*H*-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-105)

[0406] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using biphenyl-3-carboxylic acid. ^{1}H-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 long).

Example 96: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-9*H*-purin-6-yl]amino}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-126)

[0407] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-1-carboxylic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 97: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(1-naphthyl)-9*H*-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)-methyl sulfamate (Compound I-87)

[0408] The title compound was prepared following the procedures described in Example 33 (steps a-b, e-f) and Example 65 (step d) using (1R,3S,4S)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 long).

Example 98: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-biphenyl-2-yl-9*H*-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-48)

[0409] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2-biphenylcarboxylic acid. ^{1}H-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 long).

Example 99: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-100)

[0410] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2,2-dimethyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carboxylic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.30-8.19 (m, 1H), 8.06-8.02 and 7.90-7.80 (each 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 long).

Example 100: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(dimethylamino)-1-naphthyl]-9*H*-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-64)

[0411] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 4-dimethylaminonaphthalene-1-carboxylic acid. ^{1}H-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 long).

Example 101: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(3-methoxyphenyl)-9*H*- purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-99)

[0412] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 3-Methoxybenzoic acid. ^{1}H-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 standard).

Example 102: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-benzyl-9*H*-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl} methyl sulfamate (Compound I-88)

[0413] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using Benzeneacetic acid. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 (FA Waters).

Example 103: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-9*H*-purin-6-yl]amino}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-121)

[0414] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthalenyl hydroperoxide. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 (FA Waters).

Example 104: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[2-(dimethylamino)phenyl]-9*H*-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-137)

[0415] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2-Dimethylaminobenzoic acid. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 (FA Waters).

Example 105: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-41)

[0416] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxine-5-carboxylic acid. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 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 (FA Waters).

Example 106: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[2-(benzyloxy)phenyl]-9*H*-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-68)

[0417] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using 2-Benzyloxybenzoic acid. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 (FA Waters).

Example 107: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-cyclohexyl-9*H*-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-128)

[0418] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using Cyclohexanecarboxylic acid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 108: {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-*tert*-butyl-9*H*-purin-6-yl)amino]-2-hydroxycyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-131)

[0419] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-e) using Trimethylacetic acid. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 109: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(4-chlorophenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-111)

Step a: 6-chloro-8-(4-chlorophenyl)-9*H*-purine

[0420] To a solution of 6-Chloro-4,5-diaminopyrimidine (1 g, 0.007 mol) (Example 89, step a) in 1,4-Dioxane (60 mL, 0.8 mol) was added 4-Chlorobenzaldehyde (2.2 g, 0.016 mol) and Ferric chloride (2.5 g, 0.015 mol) mixed with 28.6 g silica gel, and the mixture was heated at 100 °C for 20 hours. The reaction was cooled to 23 °C, filtered and washed with 10% ethanol/ethyl acetate and concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with water, brine, and concentrated. The residue was triturated in diethyl ether to obtain 272 mg (10%). LC/MS: R_t = 1.54 min, ES^+ 265 (AA standard).

Step b: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(4-chlorophenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)-methyl sulfamate (Compound I-111)

[0421] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps c-d) and Example 1, step d. ^{1}H 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 standard).

Example 110: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-69)

[0422] The title compound was prepared following the procedures described in Example 109 (step a) using benzaldehyde and Example 1 (step d) followed by TBAF deprotection of the TBS group. ^{1}H 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 standard).

Example 111: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({8-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]-9*H*-purin-6-yl}-amino)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-62)

[0423] The title compound was prepared following the procedures described in Example 109 (step a) and Example 89 (steps c-e) using 2-(Trifluoromethoxy) benzaldehyde. ^{1}H 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), 4.35 (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 (AA Waters).

Example 112: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(2-methoxyphenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-133)

[0424] The title compound was prepared following the procedure described in Example 111 using 2-Methoxybenzaldehyde. ^{1}H 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 (FA Waters).

Example 113: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[6-(1-naphthyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-amino}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-74)

Step a: 4-chloro-6-(1-naphthyl)-7-(phenylsulfonyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

[0425] To a stirred solution of *N*,*N*-diisopropylamine (265 µL, 1.89 mmol) in THF (3.00 mL) was added dropwise 1.60 M *n*-butyllithium in hexane (1.17 mL) at -78 °C under an atmosphere of Argon, and the mixture was stirred for 20 minutes at -78 °C. To this mixture was added dropwise a solution of 4-chloro-7-(phenylsulfonyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (500 mg, 1.70 mmol) in THF (5.00 mL), and the mixture was stirred for 1 h at -78 °C. A solution of zinc chloride (278 mg, 2.04 mmol) in THF (2.00 mL) was added dropwise, and the resulting mixture was taken out the cooling bath and allowed to stir for 1 h. To a suspension of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (100 mg, 0.08 mmol) in THF (2.00 mL) was added 1-iodonaphthalene (0.30 mL, 2.06 mmol), and the resulting yellow solution was immediately added to the reaction mixture. The resulting mixture was heated at 80 °C for 1 h. After cooling to 23 °C, the reaction mixture was quenched by the addition of water (70.0

mL) and the water layer was acidified with 1.00 M hydrochloric acid. The mixture was extracted with DCM (3 x 100 mL), and the organic layers were combined. The organic layer was washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified via silica gel column chromatography eluting with 30% ethyl acetate in hexanes to afford the title compound (665 mg, 82%). LC / MS : R_t = 11.11 min, ES^+ 420.0 (FA long).

Step b: 4-chloro-6-(1-naphthyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine

[0426] To a stirred solution of 4-chloro-6-(1-naphthyl)-7-(phenylsulfonyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine (350 mg, 0.73 mmol) in THF (2.50 mL) was added a solution of NaOH (205 mg, 5.13 mmol) in methanol (1.19 mL), and the mixture was stirred for 15 minutes. After quenching by addition of saturated NH_4Cl solution (80.0 mL), the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The organic layers were combined, dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in a small amount of methanol, and the suspension was filtered through a glass pad filter. The white solid was dried under high to afford the title compound (141 mg, 65 %).

Step c: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[[6-(1-naphthyl)-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]-amino]cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-74)

[0427] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps c-e). ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 8.31-8.25 (m, 1H), 8.16 (s, 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 long).

Example 114: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(6-phenyl-7*H*-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-38)

[0428] The title compound was prepared following the procedure described in Example 113. ^{1}H NMR (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 (FA Waters).

Example 115: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(7-chloroquinolin-4-yl)-7*H*-purin-6-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-73)

Step a: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9*H*-purine

[0429] In DMF (4 mL, 0.05 mol) was suspended sodium hydride (47 mg, 0.0012 mol) at 0 °C, to which was added a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (0.200 g, 0.000554 mol) in 2.5 mL DMF. The mixture was stirred at 0 °C for 10 minutes and was added a solution of 6-Chloro-9-(tetrahydropyranyl)purine (0.265 g, 0.00111 mol) (Example 33, step b) in 4 mL DMF. The reaction was stirred at 0 °C for 1 h and warmed to 23 °C overnight. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl, and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 5% acetone/toluene) to obtain 271 mg (86.8%).

Step b: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-8-iodo-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9*H*-purine

[0430] To a solution of 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9*H*-purine (288 mg, 0.000512 mol) in THF (10 mL, 0.1 mol) was added *N*-Iodosuccinimide (0.576 g, 0.00256 mol), and the mixture was heated at 70 °C overnight. The reaction was cooled, quenched by addition of saturated aqueous $NaHSO_3$ and the mixture was extracted with DCM (3x), washed with water, brine dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% EtOAc/hexanes) to obtain 271 mg (76.9%). Reference: Nolsoe, J.M.J.; Gundersen, L-L.; Rise, F. *Acta Chemica Scandinavica*, 1999, 53, 366-372.

Step c: 4-[6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9*H*-purin-8-yl]-7-chloroquinoline

[0431] To a solution of 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-8-iodo-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9*H*-purine (258.4 mg, 0.0003752 mol) in 1,2-Dimethoxyethane (3.0 mL, 0.029 mol) was added 7-chloroquinoline-4-boronic acid pinacol ester (0.158 g, 0.000546 mol), barium hydroxide (0.228 g, 0.00133 mol), water (0.5 mL, 0.03 mol) and Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.02 g, 0.00002 mol), and the mixture was heated

at 90 °C overnight. The reaction was cooled, quenched by addition of water and the mixture was extracted with DCM (3x), washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 30% EtOAc/hexanes) to obtain 180 mg (66.2%) mg. Reference: Cammidge, A.N.; Crepy, K.V.L. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4377-4386.

Step d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(7-chloroquinolin-4-yl)-7*H*-purin-6-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-73)

[0432] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps d-e). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 116: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(1H-indol-3-yl)-7*H*-purin-6-yl]oxy}cyclopentyl)-methyl sulfamate (Compound I-140)

[0433] The title compound was prepared following the procedure described in Example 115 using 1-(Phenylsulfonyl)indole-3-boronic acid pinacol ester. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 117: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(dimethylamino)-1-naphthyl]-7*H*-purin-6-yl}oxy)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-103)

[0434] The title compound was prepared following the procedure described in Example 115 using N,N-dimethyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naphthalen-1-amine. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 118: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-7*H*-purin-6-yl]oxy}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-129)

[0435] The title compound was prepared following the procedure described in Example 115 using 1-Benzylpyrazole-4-boronic acid pinacol ester. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 119: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(8-isoquinolin-4-yl-7*H*-purin-6-yl)oxy]cyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-112)

[0436] The title compound was prepared following the procedure described in Example 115 using 4-Isoquinolineboronic acid pinacol ester. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 120: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(4-pyrrolidin-1-yl-1-naphthyl)-7*H*-purin-6-yl]-oxy}cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-139)

Step a: 1-(4-bromo-1-naphthyl)pyrrolidine

[0437] To a solution of 1,4-dibromonaphthalene (500 mg, 0.002 mol), Pyrrolidine (0.18 mL, 0.0021 mol), (*R*)-(+)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0.022 g, 0.000035 mol), Sodium *tert*-butoxide (0.24 g, 0.0024 mol) in Toluene (5.00 mL, 0.0469 mol) was added Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.008 g, 0.000009 mol), and the mixture was heated at 70 °C overnight. The reaction was cooled, quenched by addition of water and the mixture was extracted with DCM (3x), washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 25% hexanes /DCM) to obtain 400 mg (80%). Reference: Jean, L.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M-C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8893-8902.

Step b: 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthyl]pyrrolidine

[0438] To a solution of 1-(4-bromo-1-naphthyl)pyrrolidine (400 mg, 0.001 mol), bis(pinacolato)diboron (0.40 g, 0.0016 mol), potassium acetate (0.43 g, 0.0043 mol) in N,N-

Dimethylformamide (8 mL, 0.1 mol) was added Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.050 g, 0.000043 mol), and the mixture was heated at 100 °C overnight. The reaction was cooled, quenched by addition of water and the mixture was extracted with diethyl ether, washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 25% DCM / hexanes) to obtain 221 mg (50%). Reference: Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. *Org. Lett.* 2003, *5*, 2683-2686.

Step c: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(4-pyrrolidin-1-yl-1-naphthyl)-7*H*-purin-6-yl]oxy}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-139)

[0439] The title compound was prepared following the procedure described in Example 115 using 1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naphthyl]pyrrolidine. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 121: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({8-[(3-methylphenyl)sulfanyl]-7*H*-purin-6-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-136)

Step a: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]oxy}-8-[(3-methylphenyl)sulfanyl]-9*H*-purine

[0440] To a solution of 3-methylbenzenethiol (0.55 mL, 0.0046 mol) in DMF (10 mL, 0.2 mol) was added sodium hydride (0.093 g, 0.0023 mol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes and then 6-{[(1R,3S,4S)-3-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-8-iodo-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine (400 mg, 0.0006 mol) (Example 115, steps a-b) was added and the solution was heated at 150 °C for 8 hours. The reaction was cooled, quenched by addition of water and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 30% ethyl acetate / hexanes) to obtain 296 mg (80%) of the title compound.

Step b: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({8-[(3-methylphenyl)sulfanyl]-7*H*-purin-6-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-136)

[0441] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps d-e) ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 122: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({8-[(3-methylphenyl)sulfonyl]-9*H*-purin-6-yl}-oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-101)

[0442] To a solution of [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-({8-[(3-methylphenyl)sulfanyl]-9*H*-purin-6-yl}oxy)cyclopentyl]methyl sulfamate (13 mg, 0.000029 mol) in methanol (1.0 mL, 0.025 mol) at 0 °C was added a solution of Oxone® (0.0354 g, 0.0000576 mol) in water (0.5 mL, 0.03 mol). The reaction was stirred for 4 hours at 0 °C and then warmed to 23 °C overnight. The reaction was partitioned with water and ethyl acetate:isopropanol. The layers were separated and the aqueous extracted with ethyl acetate:isopropanol. The combined organics were washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, and collected in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (20% MeOH/DCM) to obtain 9 mg (60%). Reference: Ref.: Ramani R. Ranatunge,* et Al., *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 2180-2193. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 123: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(9-benzyl-9*H*-purin-6-yl)oxy]-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-80)

Step a: 5-Amino-4-benzylamino-6-chloropyrimidine

[0443] To a solution of 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (8.4 g, 0.051 mol) in 1-butanol (50.0 mL, 0.547 mol) was added triethylamine (12 mL, 0.084 mol) and benzylamine (17 mL, 0.15 mol), and the mixture was heated at 100 °C for 3 hours. The reaction was cooled at 0 C, filtered and washed with ethanol. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with saturated aqueous $NaHCO_3$, and concentrated. The residue was triturated in diethyl ether to obtain 11.5 g (96%) of a light brown solid.

Step b: 6- T Chloro-9-benzylpurine

[0444] To a solution of 4.0 M of hydrochloric acid in 1,4-dioxane (2.3 mL) in N,N-dimethylformamide (10.0 mL, 0.129 mol) was added ethyl orthoformate (2.00 mL, 0.0120 mol) and N^4-benzyl-6-chloropyrimidine-4,5-diamine (500 mg, 0.002 mol). The mixture was

stirred for 3 days. The reaction was quenched by addition of triethylamine (1.5 mL, 0.011 mol), extracted with ethyl acetate, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (3 to 5% MeOH/DCM) to obtain 336 g (60%). LC/MS: R_t = 1. 49 min, ES^+ 245.08 (AA standard).

Step c: [(1S,2S,4R)-4-[(9-benzyl-9*H*-purin-6-yl)oxyl-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-80)

[0445] The title compound was prepared following the procedure described in Example 115 (steps a and d). ^1H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 124: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)-7*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-117)

[0446] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 using the appropriate carboxylic acid. ^1H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 125: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(8-quinolin-8-yl-7*H*-purin-6-yl)amino]cyclopentyl}-methyl sulfamate (Compound I-84)

[0447] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 using the appropriate carboxylic acid. ^1H NMR (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 long).

Example 126: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(benzyloxy)phenyl]-7*H*-purin-6-yl}amino)-2-hydroxycyclopentyl]methyl sulfamate (Compound I-102)

[0448] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 using the appropriate carboxylic acid. ^1H NMR (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 long).

Example 127: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,3-dimethoxyphenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-67)

[0449] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps a-d) using the appropriate carboxylic acid and Example 1 (step d, using HCl for TBS deprotection). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 128: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[methyl[8-(1-naphthyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-46)

Step a: (1*S*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl methanesulfonate

[0450] To a solution of (1*S*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl-(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanol (2.02 g, 0.00560 mol) in CH_2Cl_2 (55.0 mL, 0.858 mol) at 0 °C was added triethylamine (1.8 mL, 0.013 mol) and methanesulfonyl chloride (0.650 mL, 0.00840 mol) under an atmosphere of nitrogen. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, and then warmed to 23 °C for 1 hour. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous sodium bicarbonate, extracted with DCM, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to give 2.66 g (100 %).

Step b: [((1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}cyclopentyl)methoxy](*tert*-butyl)dimethylsilane

[0451] To a solution of (1*S*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl methanesulfonate (2.66 g, 0.00606 mol) in N,N-Dimethylformamide (20 mL, 0.2 mol) was added sodium azide (1.21 g, 0.0186 mol), and the mixture was heated at 55 °C for 3 hours. The reaction was cooled to 23 °C, quenched by addition of water and extracted with Et_2O (3x), washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 15% ethyl acetate/hexane) to obtain 2.13 g (91.1%).

Step c: (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentanamine

[0452] A suspension of [((1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-cyclopentyl)methoxy](*tert*-butyl)dimethylsilane (2.13 g, 0.00552 mol) and 10% Pd/C (0.27 g, 0.00026 mol) in EtOAc (45.0 mL, 0.461 mol) was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The reaction was purged with nitrogen and filtered the mixture through celite with EtOAc. The filtrate was concentrated to obtain 1.83 g (92.1%) of the title compound.

Step d: Benzyl-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]carbamate

[0453] To a solution of (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentanamine (0.098 g, 0.00027 mol) in Methylene chloride (2.0 mL, 0.031 mol) at 0 °C was added triethylamine (0.076 mL, 0.00054 mol) and benzyl chloroformate (0.044 mL, 0.00031 mol). The reaction was warmed to 23 °C overnight. The reaction was quenched by addition of water, and the mixture was extracted with methylene chloride (3x). The organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 8% EtOAc/hexanes) to obtain 73 mg (54%).

Step e: Benzyl-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]methylcarbamate

[0454] To a solution of benzyl-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]carbamate (0.073 g, 0.00015 mol) in N,N-dimethylformamide (2 mL, 0.02 mol) was added sodium hydride (0.028 g, 0.0012 mol). The suspension was stirred for 10 minutes and was added methyl iodide (0.023 mL, 0.00037 mol) (purified on alumina) and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated.

Step f: (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)-N-methylcyclopentanamine

[0455] A suspension of benzyl-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]methylcarbamate (0.394 g, 0.000776 mol) and 10% Pd/C (0.04 g, 0.00004 mol) in ethanol (5.0 mL) was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The reaction was purged with nitrogen and filtered the mixture through celite with ethanol. The filtrate was concentrated to obtain 0.290 g (99%).

Step g: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[methyl[8-(1-naphthyl)-9*H*-purin-6-yl]amino]-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-46)

[0456] The title compound was prepared following the procedures described in Example 89 (steps c- d) and Example 1 (step d, using HCl for TBS deprotection). ^{1}H NMR (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 standard).

Example 129: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-{[8-(2-methylphenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-cyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-107)

[0457] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 using the appropriate carboxylic acid. ^{1}H NMR (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 standard).

Example 130: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[methyl(9-methyl-8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-123)

Step a: 6-Chloro-9-methyl-8-phenyl-9*H*-purine

[0458] To a solution of 6-chloro-8-phenyl-7*H*-purine (0.200 g, 0.000867 mol) (Example 109, step a) in DMF (8.0 mL, 0.10 mol) was added sodium hydride (0.025 g, 0.0010 mol). The mixture was stirred for 20 minutes and to this was added methyl iodide (0.065 mL, 0.0010 mol) and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl, and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (3 to 10% acetone / toluene) to obtain 145 mg (68%).

Step b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4-{[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-methyl)cyclopentyl]-9-methyl-8-phenyl-9*H*-purin-6-amine

[0459] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (step c).

Step c: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-methyl)cyclopentyl]-*N*,9-dimethyl-8-phenyl-9*H*-purin-6-amine

[0460] To a solution of *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]-9-methyl-8-phenyl-9*H*-purin-6-amine (200 mg, 0.0004 mol) in *N*,*N*-dimethylformamide (10 mL, 0.1 mol) was added sodium hydride (0.112 g, 0.00280 mol). The mixture was stirred for 30 minutes and to this was added methyl iodide (0.05 mL, 0.0008 mol) and the mixture was stirred overnight. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl, and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (0 to 10% MeOH / DCM) to obtain 200 mg (100%).

Step d: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[methyl(9-methyl-8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)amino]-cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-123)

[0461] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps d-e). ^{1}H NMR (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 standard).

Example 131: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(9-methyl-8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-130)

[0462] The title compound was prepared following the procedures described in Example 130 (step a) and Example 89 (steps c-e). ^{1}H NMR (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 standard).

Example 132: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(7-methyl-8-phenyl-7*H*-purin-6-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-36)

Step a: *N*-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)benzamide

[0463] A mixture of 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (1.15 g, 0.00701 mol) and benzoyl chloride (1.0 mL, 0.0086 mol) was heated at 100 °C overnight. The reaction was cooled and the residue was triturated with diethyl ether, filtered and collected to obtain 1.6 g (85%).

Step b: *N*-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)-*N*-methylbenzamide

[0464] To a solution of *N*-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)benzamide (3.0 g, 0.011 mol) in tetrahydrofuran (70 mL, 0.9 mol) was added cesium carbonate (9.8 g, 0.030 mol). The suspension was stirred for 5 minutes and to this was added methyl iodide (1.4 mL, 0.022 mol) (purified on aluminum oxide). After stirring for 1 hour, cesium carbonate (5.0 g, 0.015 mol) and methyl iodide (0.70 mL, 0.011 mol) (purified on alumina) were added. The reaction was stirred for 2 hours, quenched by addition of saturated aqueous NH_4Cl, and the mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, concentrated and trituration in diethyl ether to obtain 2.54 g (80%).

Step c: *N*-(4-amino-6-chloropyrimidin-5-yl)-*N*-methylbenzamide

[0465] To a solution of N-(4,6-dichloropyrimidin-5-yl)-N-methylbenzamide (0.455 g, 0.00161 mol) in 1-butanol (5 mL, 0.05 mol) was added ammonium hydroxide (0.50 mL, 0.013 mol) and the mixture was refluxed for 24 h. To the reaction was added ammonium hydroxide (1.0 mL, 0.026 mol) and the mixture was refluxed for 24 h, cooled, extracted with a mixture of ethyl acetate:isopropanol, washed with saturated aqueous sodium bicarbonate, brine, dried (Na_2SO_4), filtered, concentrated and triturated in diethyl ether to obtain 284 mg (67.1%).

Step d: 6-Chloro-7-methyl-8-phenyl-7*H*-purine

[0466] A suspension of *N*-(4-amino-6-chloropyrimidin-5-yl)-*N*-methylbenzamide (0.285 g, 0.00108 mol) in phosphoryl chloride (8 mL, 0.08 mol) was heated at 115 °C overnight. The mixture was cooled, concentrated and triturated in diethyl ether to obtain 224 mg (84.4%) yellow solid. LC/MS: R_t = 1.30 min, ES^+ 245.08 (AA standard).

Step e: [(1S,2S,4R)-2-hydroxy-4-[(7-methyl-8-phenyl-7*H*-purin-6-yl)amino]cyclopentyl]-methyl sulfamate (Compound I-36)

[0467] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (steps c-e). ^1H NMR (CD_3OD, 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 standard).

Example 133: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2-chlorophenyl)-9*H*-purin-6-yl]amino}-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate (Compound I-34)

[0468] The title compound was prepared following the procedures described in Example 89 (steps a, c-d), Example 109 (step a), and Example 1 (step d, using TBAF for TBS group deprotection). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 long).

Example 134: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-63)

Step a: 9-benzyl-6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)-silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-8-phenyl-9*H*-purine

[0469] The title compound was prepared following the procedures described in Example 123 (step a), Example 109 (step a), and Example 115 (step a).

Step b: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-[(8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)-oxy]cyclopentyl}methanol

[0470] A suspension of 9-benzyl-6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4-({[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)cyclopentyl]oxy}-8-phenyl-9*H*-purine (0.161 g, 0.000249 mol), 10% Pd/C (0.04 g, 0.00004 mol) and formic acid (0.1 mL, 0.003 mol) in methanol (11.0 mL, 0.272 mol) was stirred under an atmosphere of nitrogen overnight. Added formic acid (0.2 mL, 0.005 mol) and 10% Pd/C (0.04 g, 0.00004 mol) to the reaction and stirred 24 h. Added 10% Pd/C (0.060 g, 0.000056 mol) and formic acid (0.2 mL, 0.005 mol) to the reaction and stirred an additional 24 h. The reaction was purged with nitrogen and filtered the mixture through celite with DCM. The filtrate was concentrated, purified by flash chromatography (30 to 50% ethyl acetate/hexane) to obtain 30 mg (27%). LC/MS: R_t = 2.08 min, ES^+ 441.18 (AA standard).

Step c: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(8-phenyl-9*H*-purin-6-yl)oxy]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-63)

[0471] The title compound was prepared following the procedure described in Example 89 (step e). ^{1}H NMR (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 standard).

Example 135: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(2-phenyl[1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-90)

Step a: 7-Chloro-2-phenyl[1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine

[0472] A mixture of 5-amino-4,6-dichloropyrimidine (1.05 g, 0.00640 mol) and benzoyl chloride (0.89 mL, 0.0077 mol) was subjected to microwave irradiation (100 °C) for 2 hours. The reaction was cooled and the residue was triturated with diethyl ether, filtered and collected to obtain 1.15 g (77.5%) of a yellow solid. LC/MS: R_t = 1.84 min, ES^+ 232.19 (AA standard).

Step c: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hydroxy-4-[(2-phenyl[1,3]oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin-7-yl)-amino]cyclopentyl}methyl sulfamate (Compound I-90)

[0473] The title compound was prepared following the procedures described in Example 89 (steps c-d) and Example 1 (step d, using TBAF for the TBS group deprotection). ^1H NMR (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, *J* = 7.3, 9.6 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.44 min, ES^+ 406.31 (AA standard).

Example 136: Enzyme Preparation

[0474] All protein accession numbers provided herein refer to the Entrez Protein database maintained by the National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

Generation of E1 enzymes

[0475] Following manufacturer instructions, baculoviruses were generated with the Bac-to-Bac Expression System (Invitrogen) for the following proteins: untagged NAEα (APPBP1; NP_003896.1), N-terminally His-tagged NAEβ (UBE1C; NP_003959.3), untagged SAEα (SAE1; NP_005491.1), N-terminally His-tagged SAEβ (UBA2; NP_005490.1), N-terminally His-tagged murine UAE (UBE1X; NP_033483). NAEα/His-NAEβ and SAEα/His-SAEβ complexes were generated by co-infection of *Sf*9 cells, which were harvested after 48 hours. His-mUAE was generated by single infection of *Sf*9 cells and

harvested after 72 hours. Expressed proteins were purified by affinity chromatography (Ni-NTA agarose, Qiagen) using standard buffers.

Generation of E2 enzymes

[0476] Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) were subcloned into pGEX (Pharmacia) and expressed as N-terminally GST tagged fusion proteins in E. coli. Expressed proteins were purified by conventional affinity chromatography using standard buffers.

Generation of Ubl proteins

[0477] Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) and Ubiquitin (with optimized codons) were subcloned into pFLAG-2 (Sigma) and expressed as N-terminally Flag tagged fusion proteins in E. coli. Expressed proteins were purified by conventional chromatography using standard buffers.

Example 137: E1 Enzyme Assays.

Nedd8-Activating Enzyme (NAE) HTRF Assay.

[0478] The NAE enzymatic reaction totaled 50 µL and contained 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 and 0.20 nM recombinant human NAE enzyme. The enzymatic reaction mixture, with and without compound inhibitor, was incubated at room temperature 24 °C for 105minutes in a 384-well plate before termination with 25 µL of Stop/Detection buffer (0.1M HEPES pH 7.5, 0.05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0.53 nM Europium-Cryptate labeled monoclonal anti-FLAG M2 antibody (CisBio International) and 8.125 µg/mL PHYCOLINK goat anti-GST allophycocyanin (XL-APC) antibody (Prozyme)). After incubation for 1 hour at 24 °C, quantification of the FRET was performed on the Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices).

[0479] Compounds I-1 to I-153 were tested in this assay. Compounds I-1, I-2, I-3, I-5, I-6, I-8 to I-12, I-14, I-15, I-17 , I-18, I-19, I-21, I-24 to I-27, I-29, I-32, I-34, I-37 to I-43, I-45, I-46, I-47, I-49, I-55, I-56, I-60, I-62 to 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 to I-109, I-111, I-112, I-115, I-117, I-118, I-121, I-122, I-124, I-125, I-126, I-128 to 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, and I-153 exhibited IC_{50} values less than or equal to 500 nM in this assay. Compounds 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, and I-152 exhibited IC_{50} values greater than 500 nM and less than 10 μM in this assay. Compounds 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, and I-145 exhibited IC_{50} values greater than 10 μM in this assay.

Sumo-Activating Enzyme (SAE) HTRF Assay.

[0480] The SAE enzymatic reaction was conducted as outlined above for NAE except that Ubc12-GST and Nedd8-Flag were replaced by 0.01 μM Ubc9-GST and 0.125 μM Sumo-Flag respectively and the concentration of ATP was 0.5 μM. Recombinant human SAE (0.11 nM) was the source of enzyme.

Ubiquitin-Activating Enzyme (UAE) HTRF Assay.

[0481] The UAE enzymatic reaction was conducted as outlined above for NAE except that Ubc12-GST and Nedd8-Flag were replaced by 0.005 μM Ubc2-GST and 0.125 μM Ubiquitin-Flag respectively and the concentration of ATP was 0.1 μM. Recombinant mouse UAE (0.3 nM) was the source of enzyme.

Example 138: Cellular Assays

Anti-Proliferation Assay (WST)

[0482] Calu-6 (2400/well) or other tumor cells in 80 μL of appropriate cell culture medium (MEM for Calu6, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen) was seeded in wells of a 96-well cell culture plate and incubated for 24 hours in a tissue culture incubator. Compound inhibitors were added in 20 μL culture media to the wells and the plates was incubated for 72 hours at 37 °C. 10% final concentration of WST-1 reagent (Roche) was added to each well and incubated for 3.5 hours (for Calu6) at 37 °C. The optical density for each well was read at 450nm using a spectrophotometer (Molecular Devices). Percent inhibition was calculated using the values from a DMSO control set to 100% viability.

Anti-Proliferation Assay (ATPLite)

[0483] Calu-6 (1500 cells/well) or other tumor cells were seeded in 72 μL of appropriate cell culture medium (MEM for Calu6, Invitrogen) supplemented with 10% fetal bovine serum (Invitrogen) in wells of a 384-well Poly-D-Lysine coated cell culture plate. Compound inhibitors were added in 8 μL 10%DMSO/PBS to the wells and the plates were

incubated for 72 hours at 37 °C. Cell culture medium was aspirated, leaving 25 µL in each well. 25 µL of ATPlite 1step ™ reagent (Perkin Elmer) was added to each well. The luminescence for each well was read using the LeadSeeker Microplate Reader (Molecular Devices). Percent inhibition was calculated using the values from a DMSO control set to 100% viability.

Example 139: In vivo Assays

In vivo Tumor Efficacy Model

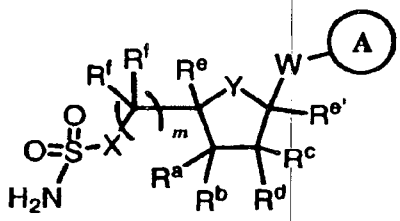
[0484] Calu6 (5×10^6 cells), HCT116 (2×10^6 cells) or other tumor cells in 100 µL phosphate buffered saline were aseptically injected into the subcutaneous space in the right dorsal flank of female Ncr nude mice (age 5-8 weeks, Charles River) using a 26-gauge needle. Beginning on day 7 after inoculation, tumors were measured twice weekly using a vernier caliper. Tumor volumes were calculated using standard procedures (0.5 x (length x width^2)). When the tumors reached a volume of approximately 200mm^3 mice were randomized into groups and injected intravenously in the tail vein with compound inhibitor (100 µL) at various doses and schedules. Alternatively, compound inhibitor may be delivered to mice by intraperitoneal or subcutaneous injection or oral administration. All control groups received vehicle alone. Tumor size and body weight was measured twice a week and the study terminated when the control tumors reached approximately 2000 mm^3.

[0485] The patent and scientific literature referred to herein establishes knowledge that is available to those with skill in the art. Unless otherwise defined, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. The issued patents, applications, and references that are cited herein are hereby incorporated by reference to the same extent as if each was specifically and individually indicated to be incorporated by reference. In the case of inconsistencies, the present disclosure, including definitions, will control.

[0486] While a number of embodiments of this invention have been described, it is apparent that the provided basic examples may be altered to convey other embodiments, which utilize the compounds and methods of this invention. It will thus be appreciated that the scope of this invention has been represented herein by way of example and is not intended to be limited by the specific embodiments, rather is defined by the appended claims.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (*I*):



(*I*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ring A is a 6-membered nitrogen-containing heteroaryl ring, optionally fused to a 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, cycloaliphatic or heterocyclic ring, wherein either or both rings is optionally substituted and one ring nitrogen atom is optionally oxidized;

W is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CH(R^1)-$, $-CF(R^1)-$, $-NH-$, $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S-$, or $-NHC(O)-$;

R^1 is C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic; or R^1 is a C_{2-4} alkylene chain that is attached to a ring position on Ring A to form a 5-, 6-, or 7-membered fused ring, wherein the alkylene chain optionally is substituted with C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, =O, -CN, or $-C(O)N(R^4)_2$;

X is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, or $-O-$;

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

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

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

R^c is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, or

a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; or R^a and R^c together form a bond;

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

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

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

each R^f is independently hydrogen, fluoro, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; or two R^f taken together form =O; or two R^f, taken together with the carbon atom to which they are attached, form a 3- to 6-membered carbocyclic ring; or one R^f, taken together with R^e and the intervening carbon atoms, forms a 3- to 6-membered spirocyclic ring;

R^m is hydrogen, fluoro, $-N(R^4)_2$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or R^m and R^n together form =O or $=C(R^5)_2$; or R^m and R^e, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic; or R^m and $R^{e'}$, taken together with the intervening carbon atoms, form a fused cyclopropane ring, which is optionally substituted with one or two substituents independently selected from fluoro or C_{1-4} aliphatic;

R^n is hydrogen, fluoro, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group; or R^m and R^n together form =O or $=C(R^5)_2$;

each R^4 independently is hydrogen or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; or two R^4 on the same nitrogen atom, taken together with the nitrogen atom, form an optionally substituted 4- to 8-membered

heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S;

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

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

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

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

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

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

m is 1, 2, or 3.

2. The compound of claim 1, wherein W is $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, -NH-, -O-, -S-, or -NHC(O)-.

3. The compound of claim 2, characterized by one or more of the following features:

(a) X is -O-;

(b) Y is $-CH_2-$;

(c) W is -NH-

(d) R^a is -OH;

(e) R^b and R^d are each independently hydrogen or C_{1-4} aliphatic;

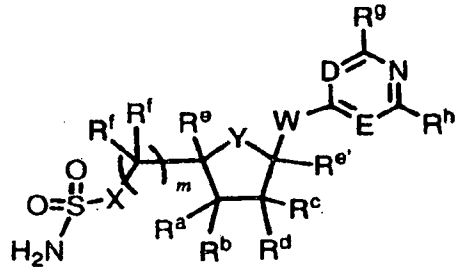
(f) R^c is hydrogen, fluoro, or $-OR^5$;

(g) R^e and $R^{e'}$ are each hydrogen;

(h) each R^f is hydrogen; and

(i) *m* is 1.

4. The compound of claim 2, characterized by formula (*II*):



(*II*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

D is -N= or -C(R^h)=;

E is -N= or -C(R^h)=;

R^g is hydrogen, halo, cyano, -C(R^5)=C(R^5)$_2$, -C≡C-R^5, -OR^5, -SR^6, -S(O)R^6, -SO_2R^6, -SO_2N(R^4)$_2$, -N(R^4)$_2$, -NR^4C(O)R^5, -NR^4C(O)N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-R^6, -NR^4CO_2R^6, -N(R^4)SO_2R^6, -N(R^4)SO_2N(R^4)$_2$, -O-C(O)R^5, -OCO_2R^6, -OC(O)N(R^4)$_2$, -C(O)R^5, -CO_2R^5, -C(O)N(R^4)$_2$, -C(O)N(R^4)-OR^5, -C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5, -C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -C(=NR^4)-OR^5, -N(R^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)-OR^5, -C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5, -C(R^6)=N-OR^5, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl; and

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, -OR^5, -N(R^4)$_2$, -SR^5, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

5. The compound of claim 4, wherein:

R^g is hydrogen, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, halo, -R^{1g}, -R^{2g}, -T^1-R^{1g}, -T^1-R^{2g}, -V^1-T^1-R^{1g}, -V^1-T^1-R^{2g}, -V^1-R^{1g}, or -T^1-V^1-R^{1g};

T^1 is a C_{1-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b}, wherein the alkylene chain optionally is interrupted by -C(R^5)=C(R^5)-, -C≡C-, -O-,

-S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$SO_2N(R^4)$-, -$N(R^4)$-, -$N(R^4)C(O)$-, -$NR^4C(O)N(R^4)$-, -$N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)$-, -$N(R^4)$-$C(=NR^4)$-, -$N(R^4)CO_2$-, -$N(R^4)SO_2$-, -$N(R^4)SO_2N(R^4)$-, -OC(O)-, -$OC(O)N(R^4)$-, -C(O)-, -CO_2-, -$C(O)N(R^4)$-, -$C(=NR^4)N(R^4)$-, -$C(NR^4)=N(R^4)$-, -$C(=NR^4)$-O-, or -$C(R^6)$=N-O-, and wherein T^1 or a portion thereof optionally forms part of a 3-7 membered ring;

V^1 is -$C(R^5)=C(R^5)$-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -$SO_2N(R^4)$-, -$N(R^4)$-, -$N(R^4)C(O)$-, -$NR^4C(O)N(R^4)$-, -$N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)$-, -$N(R^4)C(=NR^4)$-, -$N(R^4)CO_2$-, -$N(R^4)SO_2$-, -$N(R^4)SO_2N(R^4)$-, -OC(O)-, -$OC(O)N(R^4)$-, -C(O)-, -CO_2-, -$C(O)N(R^4)$-, -$C(O)N(R^4)$-O-, -$C(O)N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)$-, -$N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)C(O)$-, -$C(=NR^4)N(R^4)$-, -$C(NR^4)=N(R^4)$-, -$C(=NR^4)$-O-, or -$C(R^6)$=N-O-;

each R^{1g} independently is an optionally substituted aryl, heteroaryl, heterocyclyl, or cycloaliphatic ring;

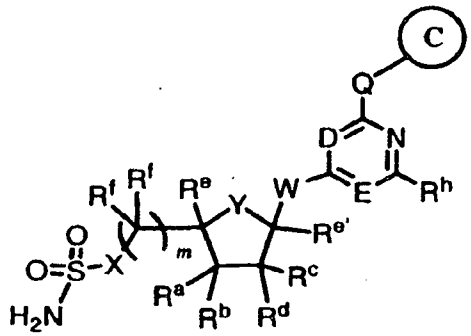
each R^{2g} independently is -NO_2, -CN, -$C(R^5)=C(R^5)_2$, -C≡C-R^5, -OR^5, -SR^6, -$S(O)R^6$, -SO_2R^6, -$SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)_2$, -$NR^4C(O)R^5$, -$NR^4C(O)N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)R^6$, -$NR^4CO_2R^6$, -$N(R^4)SO_2R^6$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -O-$C(O)R^5$, -OCO_2R^6, -$OC(O)N(R^4)_2$, -$C(O)R^5$, -CO_2R^5, -$C(O)N(R^4)_2$, -$C(O)N(R^4)OR^5$, -$C(O)N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)N(R^4)C(O)R^5$, -$C(=NR^4)N(R^4)_2$, -$C(=NR^4)OR^5$, -$N(R^4)N(R^4)_2$, -$N(R^4)OR^5$, -$C(=NR^4)N(R^4)OR^5$, or -$C(R^6)$=N-$OR^5$;

each R^{3a} independently is selected from the group consisting of –F, -OH, -O(C_{1-4} alkyl), -CN, -$N(R^4)_2$, -C(O)(C_{1-4} alkyl), -CO_2H, -CO_2(C_{1-4} alkyl), -$C(O)NH_2$, and -C(O)NH(C_{1-4} alkyl);

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

each R^7 independently is an optionally substituted aryl or heteroaryl ring.

6. The compound of claim 5, characterized by formula (*III*):



(*III*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Q is $-T^1-$ or $-V^1-T^1-$;

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

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

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

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

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

each R^{8o} independently is selected from the group consisting of C_{1-4} aliphatic, C_{1-4} fluoroaliphatic, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

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

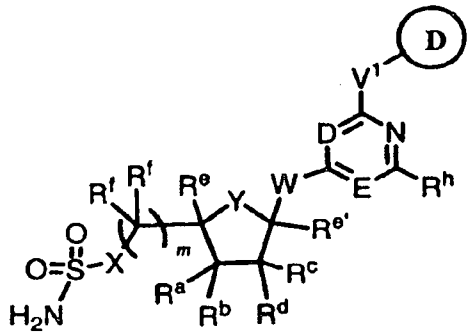
R^{4y} is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl, the aryl portion of which may be optionally substituted, or an optionally substituted 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, or heterocyclyl ring; or

R^{4x} and R^{4y}, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form an optionally substituted 4- to 8-membered heterocyclyl ring having, in addition to the nitrogen atom, 0-2 ring heteroatoms independently selected from N, O, and S; and each R^{5x} independently is hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, or an optionally substituted C_{6-10} aryl or C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl.

7. The compound of claim 6, wherein Ring C is a C_{3-6} cycloaliphatic, phenyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, or tetrahydropyrimidinyl ring, any of which is substituted with 0-2 R^{o} and 0-2 R^{8o}.

8. The compound of claim 6, wherein Ring C is a C_{3-6} cycloaliphatic, phenyl, oxazolyl, or isoxazolyl ring, any of which is substituted with 0-2 R^{8o} and optionally is fused to an optionally substituted benzene, dioxolane, or dioxane ring.

9. The compound of claim 5, characterized by formula (*IV*):



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

V^1 is -N(R^8)-, -O-, or -S-;

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

Ring D is an optionally substituted mono- or bicyclic ring system.

10. The compound of claim 9, wherein Ring D selected from the group consisting of furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, phenyl, naphthyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, quinuclidinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, chromanyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl, bicycloheptanyl and bicyclooctanyl, any of which groups is optionally substituted.

11. The compound of claim 10, wherein:

each substitutable saturated ring carbon atom in Ring D is unsubstituted or substituted with =O, =S, =C(R^5)$_2$, =N-N(R^4)$_2$, =N-OR^5, =N-NHC(O)R^5, =N-NHCO_2R^6, =N-NHSO_2R^6, =N-R^5 or -R^p;

each substitutable unsaturated ring carbon atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $-R^{p}$;

each substitutable ring nitrogen atom in Ring D is unsubstituted or substituted with $-R^{9p}$;

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

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

12. The compound of claim 11, wherein:

each R^{p} independently is selected from the group consisting of halo, C_{1-6} aliphatic, C_{1-6} fluoroaliphatic, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$, and $-T^2-R^{2p}$; or two R^{p} on the same saturated carbon atom, taken together with the carbon atom to which they are attached, form an optionally substituted 3- to 6-membered spirocyclic cycloaliphatic ring;

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

each R^{1p} independently is an optionally substituted aryl, heteroaryl, or heterocyclyl group; and

each R^{2p} independently is $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$,

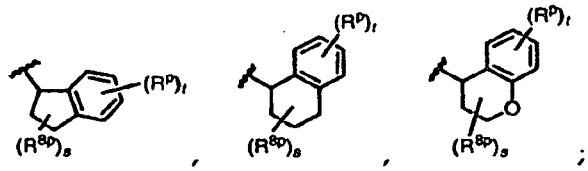
$-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, or $-C(R^6)=N-OR^5$.

13. The compound of claim 12, wherein Ring D is an optionally substituted indanyl, tetrahydronaphthyl, or chromanyl.

14. The compound of claim 12, wherein:

V^1 is $-N(R^8)-$;

Ring D is selected from the group consisting of:



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

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

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

t is 0, 1, or 2.

15. The compound of claim 5, wherein:

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

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

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

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

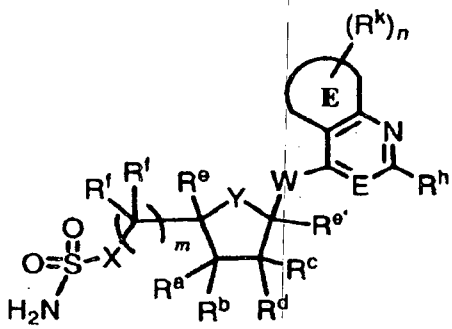
T^4 is a C_{2-6} alkylene chain substituted with 0-2 independently selected R^{3a} or R^{3b};

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

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

16. The compound of claim 15, wherein R^9 is hydrogen or a C_{1-6} aliphatic or C_{1-6} fluoroaliphatic optionally substituted with one or two substituents independently selected from the group consisting of $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

17. The compound of claim 2, characterized by formula (*V*):



(*V*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Ring E is a 5- or 6-membered aryl, heteroaryl, cycloaliphatic or heterocyclic ring;

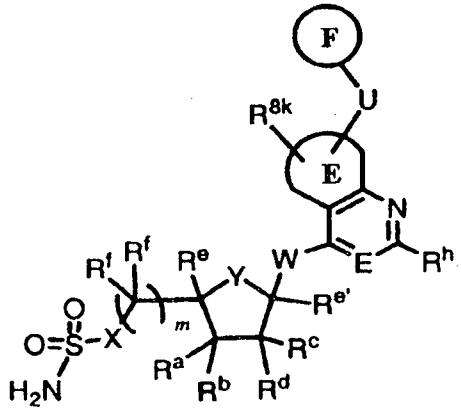
E is -N= or $-C(R^h)=$;

each R^h independently is hydrogen, halo, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, or an optionally substituted C_{1-4} aliphatic group;

each R^k independently is hydrogen, halo, $-NO_2$, -CN, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, or an optionally substituted aliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl; and

n is 0, 1, 2, or 3.

18. The compound of claim 17, characterized by formula (*VI*):



(*VI*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

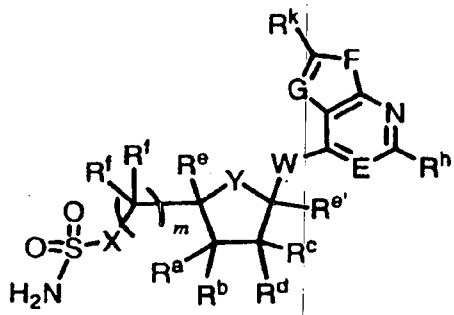
U is a covalent bond, C_{1-3} alkylene, -O-, -S-, -S(O)-, or $-S(O)_2-$;

R^{8k} is halo, C_{1-4} aliphatic, or C_{1-4} fluoroaliphatic; and

Ring F is an optionally substituted mono-, bi-, or tricyclic ring system.

19. The compound of claim 18, wherein Ring F is an optionally substituted phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, or dihydrobenzofuranyl.

20. The compound of claim 17, characterized by formula (*VII*):



(*VII*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

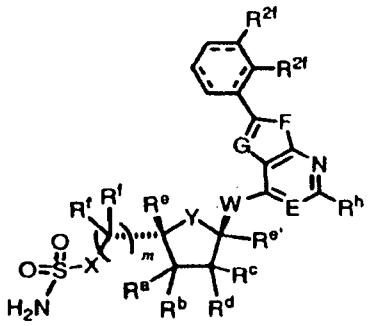
E is -N= or -C(R^h)=;

F is -N(R^{9k})-, -O-, or -S-; and

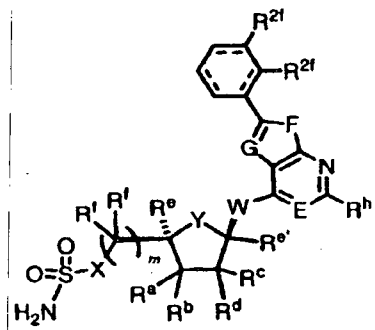
G is =N- or =C(R^k)-; and

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

21. The compound of claim 20, characterized by formula (*VII-C*) or (*VII-D*):



(*VII-C*)



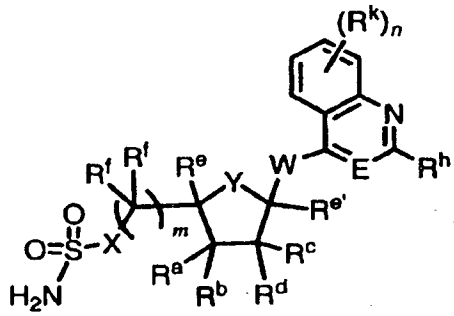
(*VII-D*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

dashed lines indicate single or double bonds;

each R^{2f} independently is hydrogen, halo, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), or a C_{1-4} aliphatic or C_{1-4} fluoroaliphatic optionally substituted with -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x}, or -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); or both R^{2f}, taken together with the intervening ring carbon atoms, form an optionally substituted fused 5- or 6-membered cycloaliphatic, aryl, heteroaryl, or heterocyclic ring.

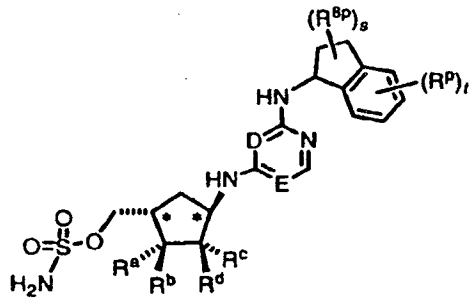
22. The compound of claim 17, characterized by formula (*VIII*):



(*VIII*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound of claim 2, characterized by formula (*IX-A*):



(*IX-A*)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein stereochemical configurations at asterisked positions indicate absolute configuration.

24. A pharmaceutical composition, comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

25. The pharmaceutical composition of claim 23, formulated for administration to a human patient.

26. A method of decreasing an E1 enzyme activity in a sample, comprising contacting the sample with a compound of claim 1.

27. The method of claim 26, wherein the E1 enzyme is selected from the group consisting of NAE, UAE, and SAE.

28. The method of claim 27, wherein the E1 enzyme is NAE.

29. A method for treating cancer in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound of claim 1.

30. The method of claim 29, wherein the cancer is lung cancer, colorectal cancer, ovarian cancer, or a hematological cancer.

31. A method for treating an immune response disorder or vascular cell proliferation disorder in a patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound of claim 1.

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/002284 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; RAMESH USHA [US]; LOOK GARY [US]; HUAN) 5 January 2006 (2006-01-05) paragraph [0027] - paragraph [0028]	1-31
A	WO 2005/037845 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; PARLATI FRANCESCO [US]; RAMESH USHA V) 28 April 2005 (2005-04-28) paragraph [0010] - paragraph [0017]	1-31
A	WO 2004/043955 A (RIGEL PHARMACEUTICALS INC [US]; SINGH RAJINDER [US]; RAMESH USHA V [US]) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0009] - paragraph [0015]	1-31

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 November 2007	23/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Usuelli, Ambrogio

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/017463

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/084281 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; CRITCHLEY STEPHEN [US]; GANT THOMAS G [US];) 10 August 2006 (2006-08-10) paragraph [0008]	1-31
E	WO 2007/092213 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; LANGSTON STEVEN P [US]; OLHAVA EDWARD J [US) 16 August 2007 (2007-08-16) paragraph [0008]	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/017463

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 29-31 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/017463

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2006002284	A	05-01-2006	EP	1758873 A1	07-03-2007
			US	2005282818 A1	22-12-2005
WO 2005037845	A	28-04-2005	EP	1680431 A1	19-07-2006
WO 2004043955	A	27-05-2004	AU	2003291024 A1	03-06-2004
			EP	1597255 A1	23-11-2005
WO 2006084281	A	10-08-2006	AU	2006210422 A1	10-08-2006
			CA	2596424 A1	10-08-2006
			EP	1848718 A1	31-10-2007
WO 2007092213	A	16-08-2007	NONE		

COMPUESTOS DE HETEROARILO 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 tansducción 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 esteroides) 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.

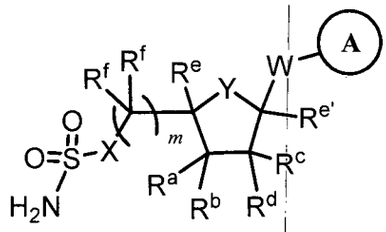
[007] Una vía particular de importancia que se regula a través de la actividad de enzimas de activación E1 es la vía de la poteasoma-ubiquitina (UPP). Tal como se discutió con anterioridad, las enzimas UAE y NAE regulan la UPP en dos etapas diferentes en la cascada de ubiquitinación. La UAE activa la 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 a 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® (bortezomiba) 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 reperfusión; desórdenes neurodegenerativos, incluyendo, *por ejemplo*, Mal de Parkinson, Mal de Alzheimer, trastorno de la repetición del triplete; dolor neuropático; desordenes 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*):



(*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 $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-CH(R^1)-$, $-CF(R^1)-$, $-NH-$, $-N(R^1)-$, $-O-$, $-S-$, 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 alquileno 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 alquileno 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; o

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 substrato 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 E1es menor de alrededor de 1 μM, 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 ubl en el substrato 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 C_1-C_{12} 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 alquinilo o alquenilo sustituidos, no sustituidos, lineales, ramificados o cíclicos y sus híbridos, tales como cicloalquilo, (cicloalquilo)alquilo, (cicloalquenilo)alquilo o (cicloalquilo)alquenilo. 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", "alquenilo", y "alquinilo", 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 "alquenilo" 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 alquenilos 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 de unión se encuentra en el anillo alifático. Lo ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinoxalinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, en donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo alifático.

[021] Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refiere a un grupo alifático, alquilo, alquenilo 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 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, y $-CF_2CF_3$.

[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 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 heterocíclilo, 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, benztiazolilo, 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 intercambiablemente 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, indolizinilo, purinilo, 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, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 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 intercambiablemente 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 intercambiablemente 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 esta unido a su grupo pendiente a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de cómo

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, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, 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 intercambiablemente 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 tetrahidroquinolinilo, 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 "heterocíclilalquilo" 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-, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos, tal como una cadena alquileno. 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 alquileno C_{1-6} que es opcionalmente sustituida.

[031] El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" 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 alquileno 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 alquileno también puede ser sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

[032] Una cadena alquileno también puede ser opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena alquileno 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≡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 alquileno 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 alquileno 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 alquileno descritos anteriormente y las variables D, E, F, G, Q, U, W, Y, V^1, T^1, T^2, T^3, y T^4 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 alquileno 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 sutituyentes 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.

[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, $-NO_2$, -CN, -R*, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, -OR*, -SR°, -S(O)R°, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^\circ$, $-OC(O)N(R^+)_2$, -O-C(O)R*, $-CO_2R^*$, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)OR^*$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^*$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-C(R^\circ)=N-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)OR^*$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^\circ$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, -O-P(O)-OR*, y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, 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: =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, $=N-NHCO_2R^\circ$, $=N-NHSO_2R^\circ$, o =N-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 -R*, $-N(R^*)_2$, -C(O)R*, $-CO_2R^\circ$, -C(O)-C(O)R* $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$, y $-NR^*SO_2R^\circ$; en donde

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 hidroxi, 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 $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, -NH-, o -O-. En algunas formas de realización, X es $-CH_2-$, -NH-, o -O-. En ciertas formas de realización, X es -NH- o -O-. En ciertas formas de realización en particular, X es -O-.

[048] En los compuestos de la fórmula (*I*), Y es -O-, -S-, o $-C(R^m)(R^n)-$, donde R^m y R^n son de la manera que se describió anteriormente. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, fluoro, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático$)_2$, o C_{1-4} alifático. En algunas otras formas de realización, R^m y R^n juntos forman =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 C_{1-4} 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 C_{1-4} alifático. En ciertas formas de realización, Y es -O- o $-CH_2-$. En ciertas formas de realización en particular, Y es $-CH_2-$.

[049] En los compuestos de la fórmula (*I*), W es $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, $-CH(R^1)-$, $-CF(R^1)-$, -NH-, $-N(R^1)-$, -O-, -S-, o -NHC(O)-, donde R^1 es C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático, o R^1 es una cadena de C_{2-4} alquileno 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 alquileno es opcionalmente sustituida con C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, =O, -CN, o $-C(O)N(R^4)_2$. En algunas formas de realización, W es $-CH(R^1)-$ o $-N(R^1)$, y R^1 es una cadena de C_{2-3} alquileno 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 alquileno 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 $-OCH_3$, y R^b y R^d son cada uno hidrógeno. En otra forma de realización, R^a es -OH, R^b es $-CH_3$, R^c es hidrógeno 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, C_{1-4} alifático, o C_{1-4} 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 C_{1-4} alifático. En algunas de esas formas de realización, cada R^f independientemente es hidrógeno o $-CH_3$. En ciertas formas de realización, un R^f es hidrógeno o $-CH_3$, 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 C_{1-4} 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 C_{1-4} alifático. En algunas formas de realización, R^e es hidrógeno o C_{1-4} alifático. En algunas de esas formas de realización, R^e es hidrógeno o $-CH_3$. En ciertas formas de realización, R^e es hidrógeno.

[056] En los compuestos de la fórmula (*I*), $R^{e'}$ es hidrógeno o C_{1-4} 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 C_{1-4} alifático. En algunas formas de realización, $R^{e'}$ es hidrógeno o C_{1-4} alifático. En algunas de esas formas de realización, $R^{e'}$ es hidrógeno o $-CH_3$. En ciertas formas de realización, $R^{e'}$ es hidrógeno.

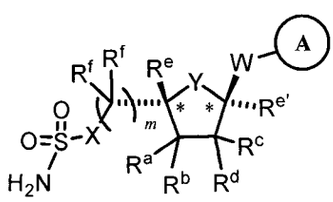
[057] En los compuestos de la fórmula (*I*), la variable *m* es 1, 2, ó 3 En algunas formas de realización, *m* es 1.

[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 piridina, pirimidina, o 1,3,5-triazina opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, el Anillo **A** es un anillo de piridina o pirimidina que es 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. En algunas de esas formas de realización, el Anillo **A** es fusionado con un anillo de benceno, imidazol, pirrol, u oxazol opcionalmente sustituido.

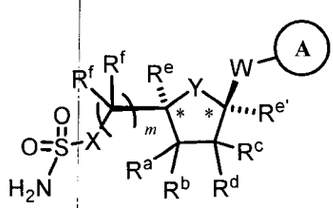
[059] En algunas formas de realización, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (*I*) o a una sal farmacéuticamente aceptable de éste, caracterizado por una o más de las siguientes características:

(a) X es -O-;
(b) Y es $-CH_2-$;
(c) W es -NH-;
(d) R^a es -OH;
(e) R^b y R^d son cada uno independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático;
(f) R^c es hidrógeno, fluoro, o $-OR^5$;
(g) R^e y $R^{e'}$ son cada uno hidrógeno;
(h) cada R^f es hidrógeno; y
(i) *m* es 1.

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



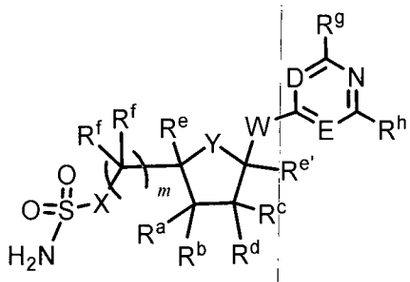
(***I-A***)



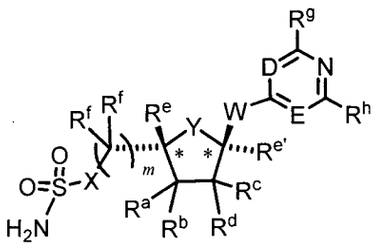
(***I-B***)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde el Anillo **A** y las variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, y *m* tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (***I***).

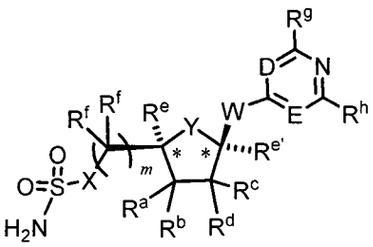
[061] En algunas formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (***I***), caracterizados por la fórmula (***II***), (***II-A***), o (***II-B***):



(***II***)



(***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)=;

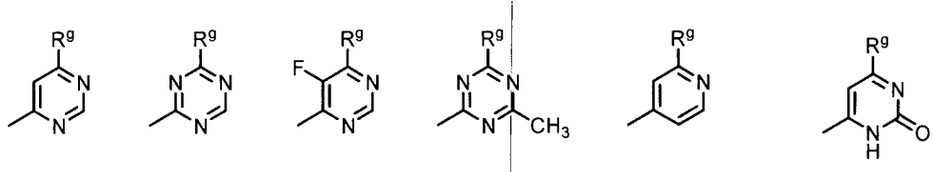
R^g es hidrógeno, halo, ciano, -C(R^5)=C(R^5)$_2$, -C≡C-R^5, -OR^5, -SR^6, -S(O)R^6, -SO_2R^6, -SO_2N(R^4)$_2$, -N(R^4)$_2$, -NR^4C(O)R^5, -NR^4C(O)N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)$_2$, -N(R^4)C(=NR^4)-R^6, -NR^4CO_2R^6, -N(R^4)SO_2R^6, -N(R^4)SO_2N(R^4)$_2$, -O-C(O)R^5, -OCO_2R^6, -OC(O)N(R^4)$_2$,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

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; y

las variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f y *m* tienen los valores y los valores preferidos descritos 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-(C_{1-4} alifático), -NH_2, -NH-(C_{1-4} alifático), -N(C_{1-4} alifático)$_2$, -SH, -S-(C_{1-4} alifático), o grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, cada R^h independientemente es hidrógeno, fluoro, -CH_3, -CF_3, 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:



A-i , A-ii , A-iii , A-iv , A-v y A-vi .

[064] En algunas formas de realización, R^g es hidrógeno, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$, $-V^1-T^1-R^{2g}$, $-V^1-R^{1g}$, o $-T^1-V^1-R^{1g}$, donde las variables R^{1g}, R^{2g}, V^1, y T^1 tienen los valores descritos a continuación.

[065] T^1 es una cadena de C_{1-6} alquileno sustituida con 0-2 R^{3a} ó R^{3b} seleccionados independientemente, en donde la cadena de alquileno 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 $-C(R^6)=N-O-$, 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} alquileno 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.

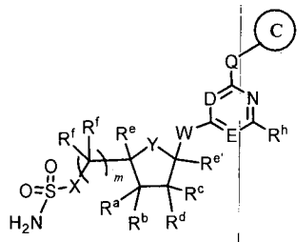
[068] Cada R^7 independientemente es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

[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 $-C(R^6)=N-O-$. En algunas formas de realización, V^1 es $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, 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^{1g} independientemente es un anillo arilo, heteroarilo, heterocíclico o cicloalifático opcionalmente sustituido.

[071] Cada R^{2g} 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***):



(***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 $-S-$;

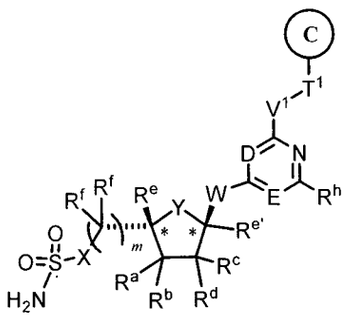
R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;

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

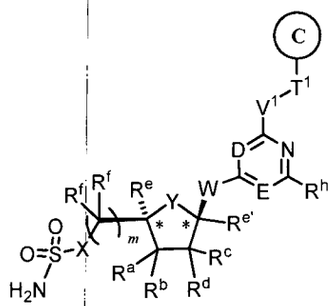
El Anillo **C** es un anillo heterocíclico o cicloalifático de 3 a 8 miembros, o un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros; y

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

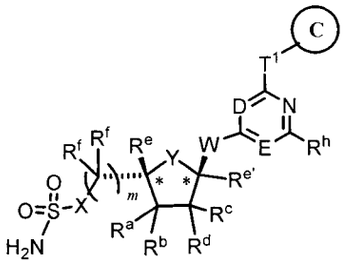
[073] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (***III***) caracterizados por la fórmula (***III-A***), (***III-B***), (***III-C***), o (***III-D***):



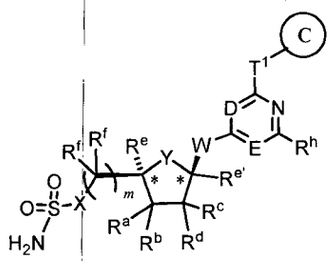
(***III-A***)



(***III-B***)



(***III-C***)



(***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, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$,

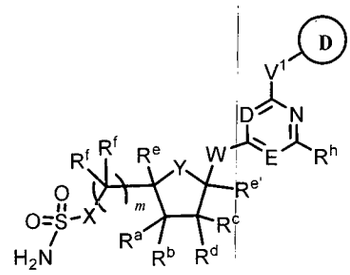
$-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, o un grupo alifático opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R^o en el mismo átomo de carbono 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 C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; y

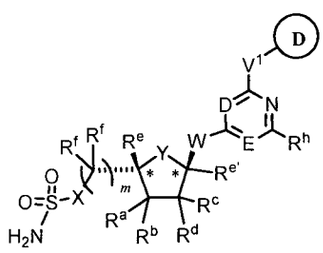
las variables R^{4x}, R^{4y} y R^{5x} tienen los valores descritos anteriormente para la fórmula (***I***).

[075] En algunas de esas formas de realización, el Anillo **C** es un anillo C_{3-6} 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 C_{3-6} 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.

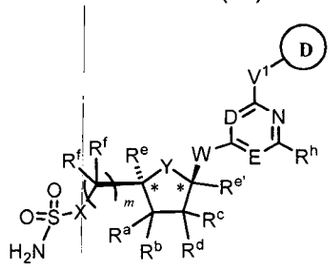
[076] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (***II***), caracterizados por la fórmula (***IV***), (***IV-A***), o (***IV-B***):



(***IV***)



(***IV-A***)



(***IV-B***)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

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

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} 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, $R^{e'}$, 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, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, biciclohepta nilo 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, tetrahidronaftilo, 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, $=C(R^5)_2$, $=N\text{-}N(R^4)_2$, $=N\text{-}OR^5$, $=N\text{-}NHC(O)R^5$, $=N\text{-}NHCO_2R^6$, $=N\text{-}NHSO_2R^6$, $=N\text{-}R^5$ 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, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C\text{-}R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O\text{-}C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}C(O)R^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)\text{-}OR^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(R^6)=N\text{-}OR^5$, 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 $C_{1\text{-}4}$ 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, $C_{1\text{-}6}$ alifático, $C_{1\text{-}6}$ fluoroalifático, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2\text{-}R^{1p}$, y $-T^2\text{-}R^{2p}$; 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

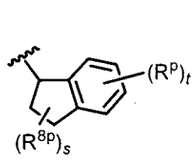
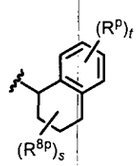
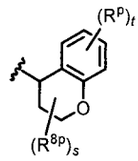
continuación.

[082] T^2 es una cadena de C_{1-6} alquileno 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 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

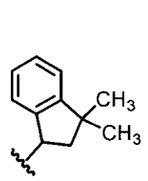
cada R^{8p} independientemente es seleccionado del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; 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;

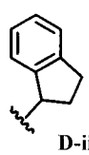
s es 0, 1, 2, 3, ó 4;

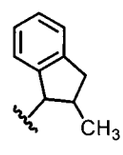
t es 0, 1, ó 2; y

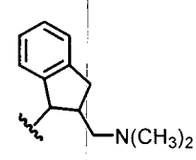
las variables R^{4x}, R^{4y}, R^{5x} tienen los valores descritos anteriormente para la fórmula (*I*).

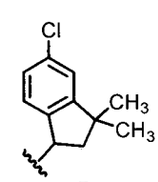
[086] En algunas formas de realización, *s* es 0, 1, ó 2. En algunas formas de realización, *s* es 0, 1, 2, ó 3. En ciertas formas de realización, el Anillo **D** es seleccionado del grupo que consiste en:

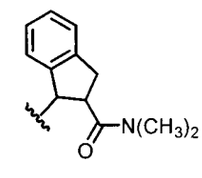

D-i

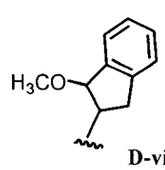

D-ii

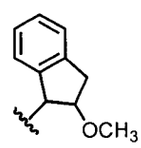

D-iii

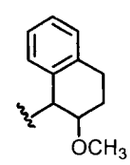

D-iv

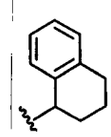

D-v

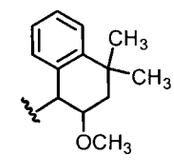

D-vi

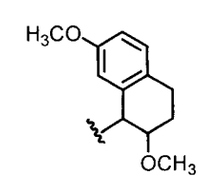

D-vii

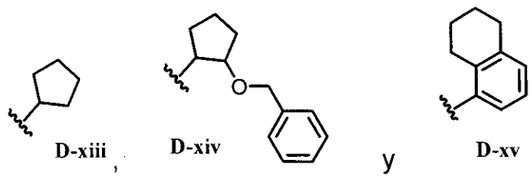

D-viii


D-ix


D-x

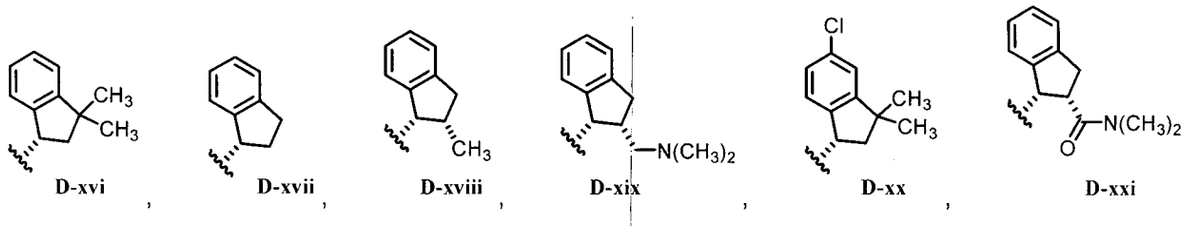

D-xi


D-xii

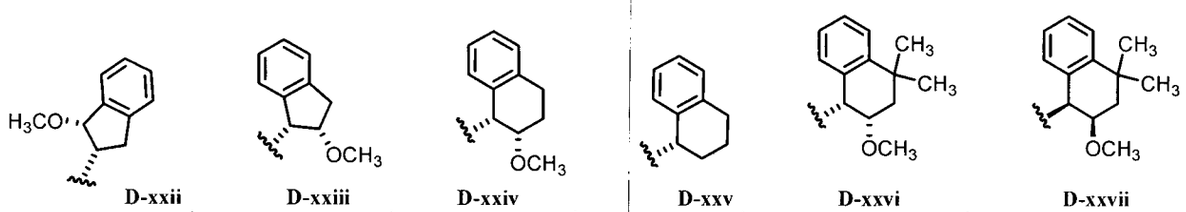


D-xiii, D-xiv y D-xv.

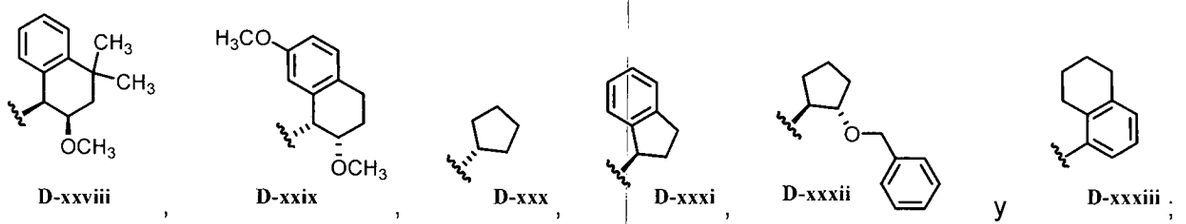
[087] En ciertas formas de realización en particular, el Anillo **D** es seleccionado del grupo que consiste en:



D-xvi, D-xvii, D-xviii, D-xix, D-xx, D-xxi,



D-xxii, D-xxiii, D-xxiv, D-xxv, D-xxvi, D-xxvii,



D-xxviii, D-xxix, D-xxx, D-xxxi, D-xxxii y D-xxxiii;

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

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} alquileno sustituida con 0-2 R^{3a} o R^{3b} independientemente seleccionados;

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

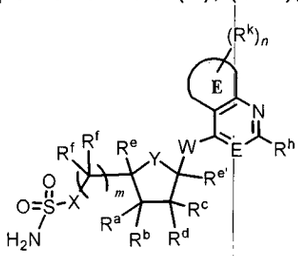
R^{9a} es $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, o $-C(=NR^4)-OR^5$; y

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

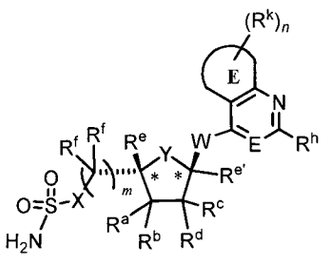
[089] En algunas de esas formas de realización, R^9 es hidrógeno o un C_{1-6} alifático o C_{1-6} fluoroalifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

[090] Otra forma de realización de la invención se refiere a un subgénero de los compuestos

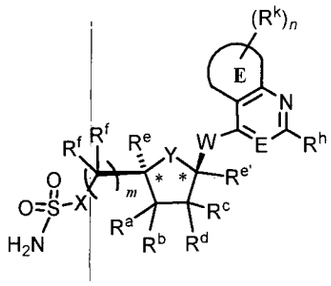
de la fórmula (*I*) caracterizados por la fórmula (***V***), (***V-A***), o (***V-B***):



(***V***)



(***V-A***)



(***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;

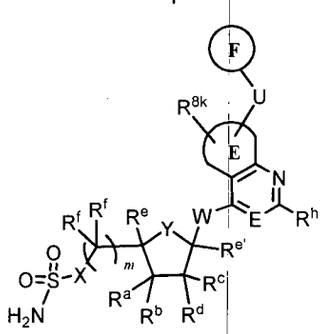
cada R^k independientemente es hidrógeno, halo, -NO_2, -CN, -OR^5, -SR^6, -$S(O)R^6$, -SO_2R^6, -$SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)_2$, -$NR^4C(O)R^5$, -$NR^4C(O)N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)$-$N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)$-R^6, -$NR^4CO_2R^6$, -$N(R^4)SO_2R^6$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -O-$C(O)R^5$, -OCO_2R^6, -$OC(O)N(R^4)_2$, -$C(O)R^5$, -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;

n es 0, 1, 2, ó 3; y

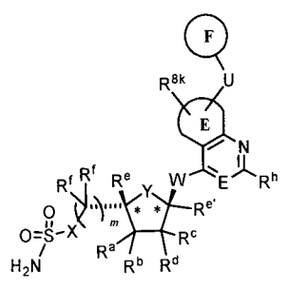
las variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, y *m* tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (*I*).

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

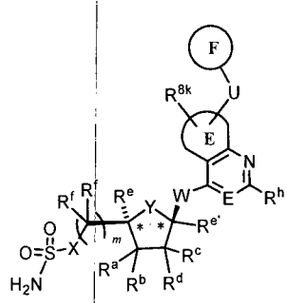
[092] En algunas formas de realización, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (***V***) caracterizados por la fórmula (***VI***), (***VI-A***), o (***VI-B***):



(***VI***)



(*VI-A*)



(*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, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benztiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, fluorenilo, dibenzofuranilo tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, biciclohe ptanilo 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, benztiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, carbazolilo, fluorenilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 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.

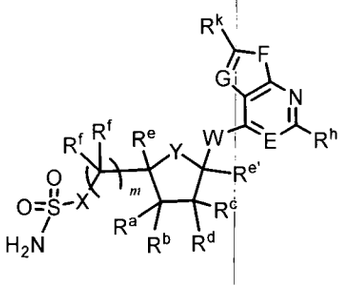
[095] En algunas formas de realización, cada átomo de nitrógeno del anillo sustituible en el Anillo **F** no es sustituido o es sustituido con R^{9f}, y los átomos de carbono del anillo sustituible son sustituidos con 0-4 R^{8f}, en donde:

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 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

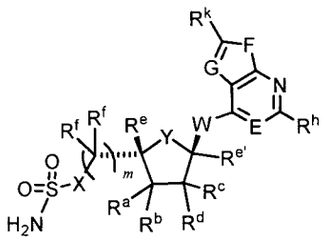
R^{9f} independientemente es $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7; y

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

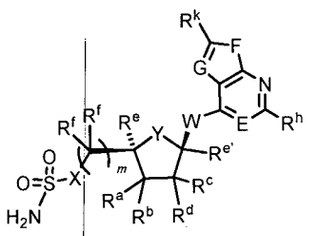
[096] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (***V***) caracterizados por la fórmula (***VII***), (***VII-A***), o (***VII-B***):



(***VII***)



(***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 $=C(R^k)-$;

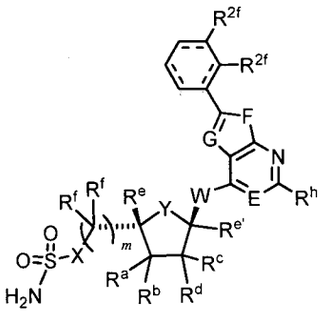
R^{9k} es hidrógeno, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, o un C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido con R^3 o R^7;

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;

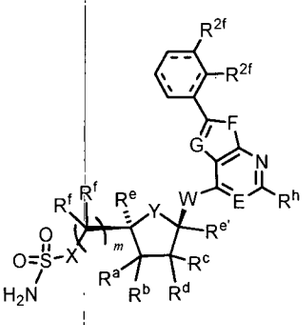
cada R^k independientemente es hidrógeno, halo, $-NO_2$, -CN, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, 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, $R^{e'}$, 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*)



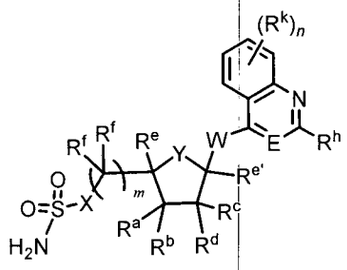
(*VII-D*)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

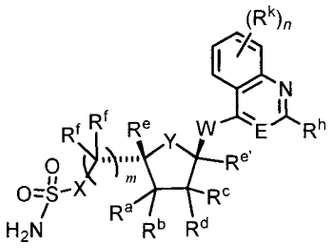
las líneas punteadas indican ligaduras simples o dobles;

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 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; 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.

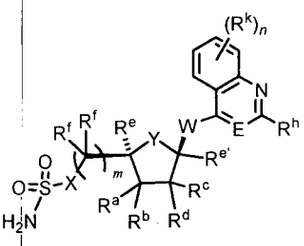
[098] La invención también se refiere a un subgénero de los compuestos de la fórmula (***V***) caracterizados por la fórmula (***VIII***), (***VIII-A***), o (***VIII-B***):



(*VIII*)



(*VIII-A*)



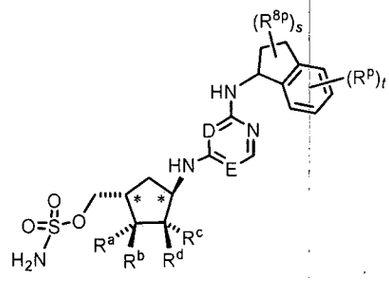
(*VIII-B*)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

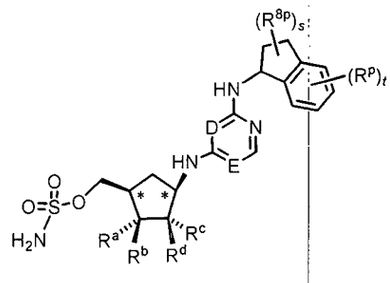
las variables E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f, R^h, R^k, y *m* tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (***VII***), (***VII-A***), y (***VII-B***).

[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 –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-A*)



(*IX-B*)

o una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, en donde:

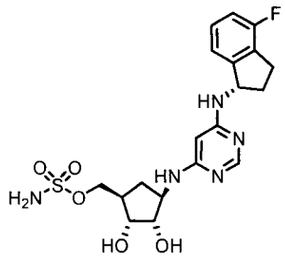
las variables D, E, R^a, R^b, R^c, R^d, R^p, R^{8p}, *s*, y *t* tienen los valores y los valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (*I*)-(*IV*).

[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.

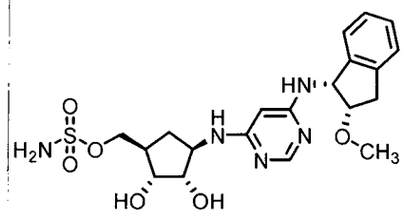
[0102] Las definiciones de subgénero para el Anillo **A** y las variables W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$ y R^f descritas para la fórmula (*I*) también se aplican a las fórmulas (*II*)-(*IX*). Los compuestos que incluyen cualquier combinación de los valores preferidos para las variables descritas 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.

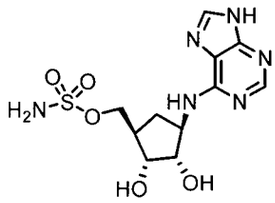
Tabla 1: Inhibidores de enzimas de activación E1



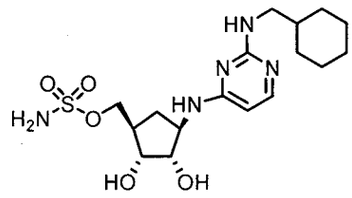
I-1



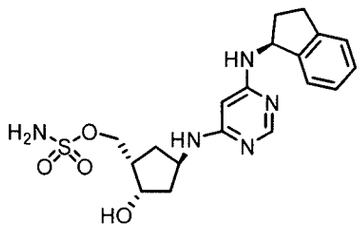
I-2



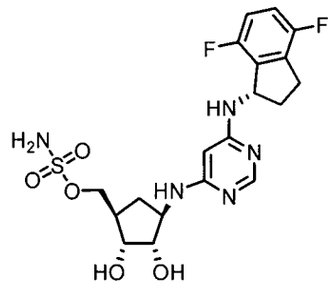
I-3



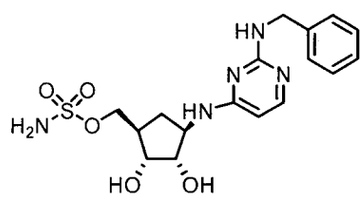
I-4



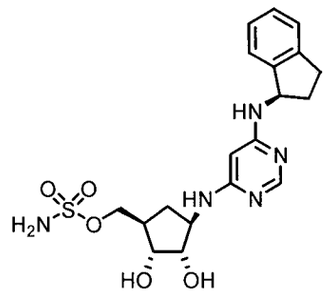
I-5



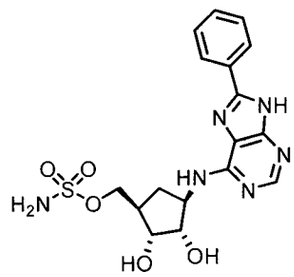
I-6



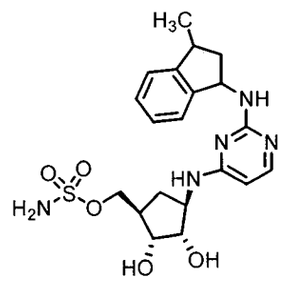
I-7



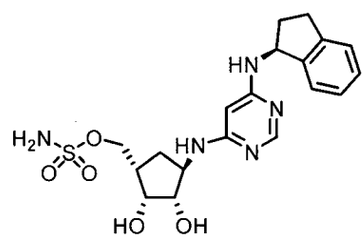
I-8



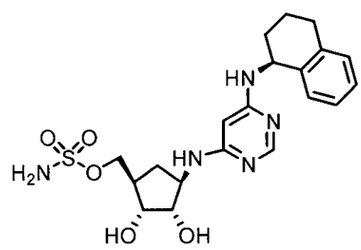
I-9



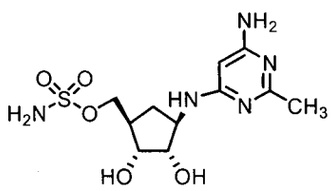
I-10



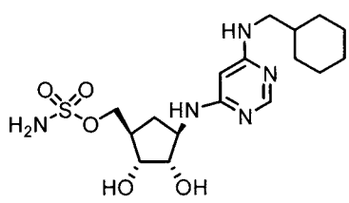
I-11



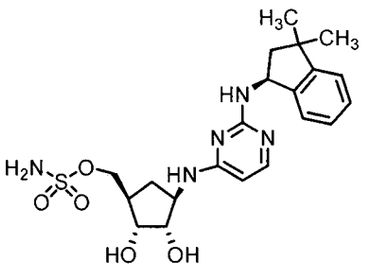
I-12



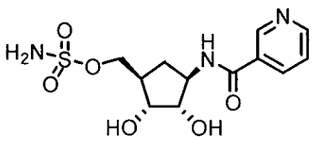
I-13



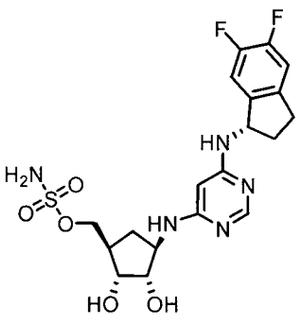
I-14



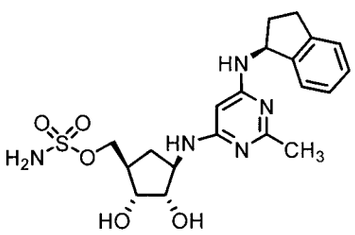
I-15



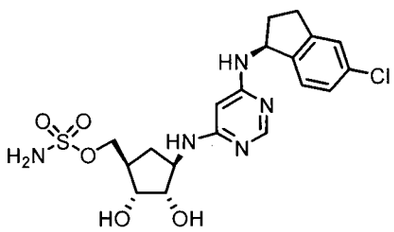
I-16



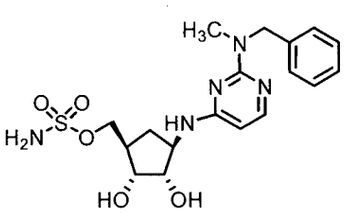
I-17



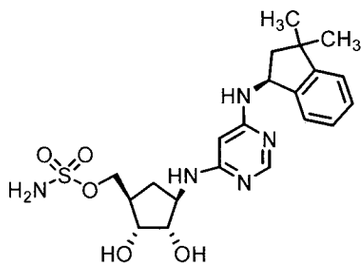
I-18



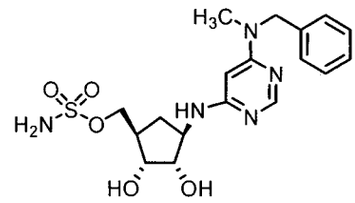
I-19



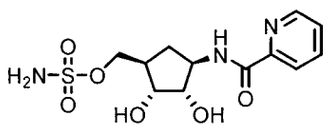
I-20



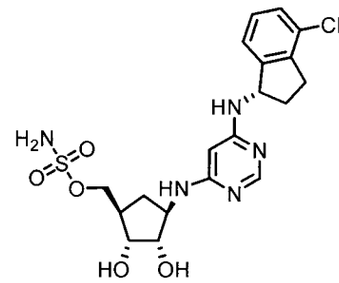
I-21



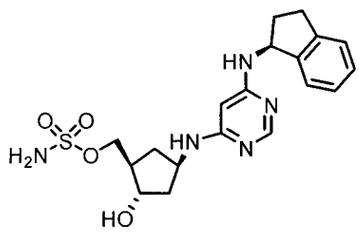
I-22



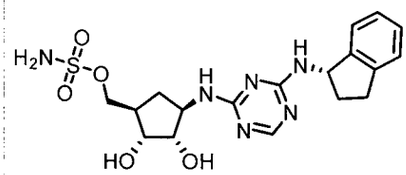
I-23



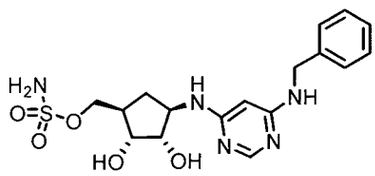
I-24



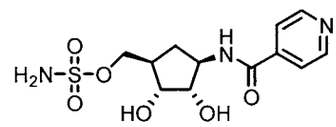
I-25



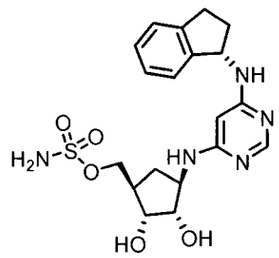
I-26



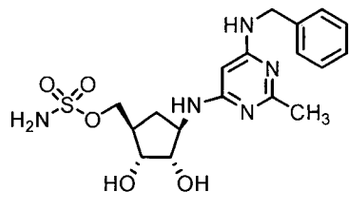
I-27



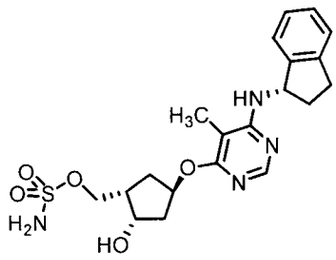
I-28



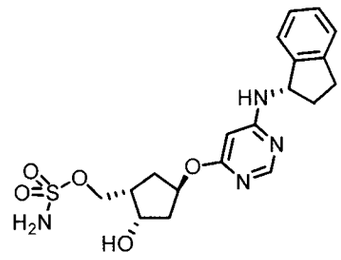
I-29



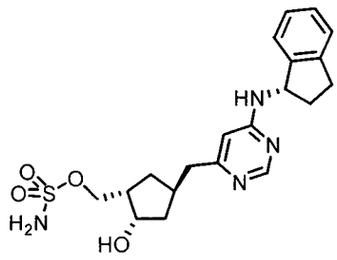
I-30



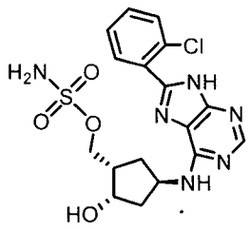
I-31



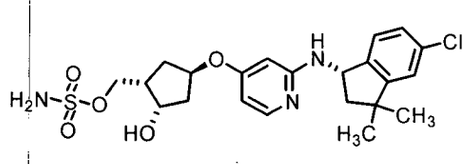
I-32



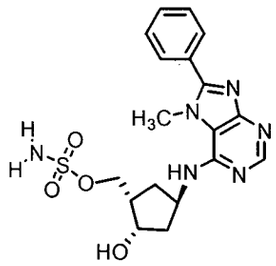
I-33



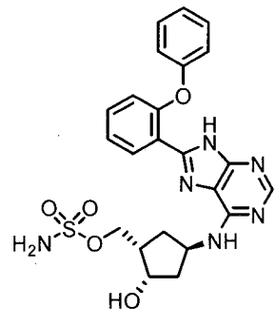
I-34



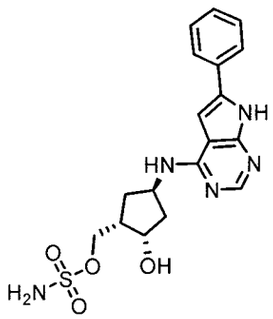
I-35



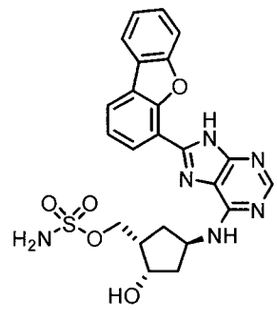
I-36



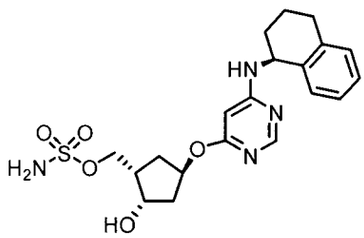
I-37



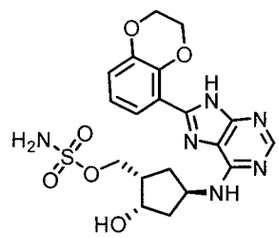
I-38



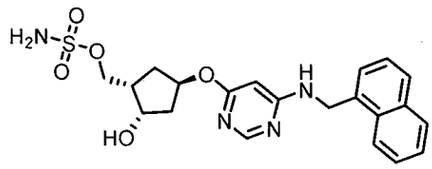
I-39



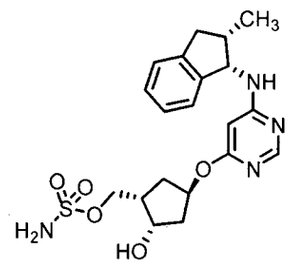
I-40



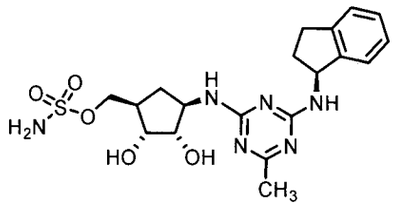
I-41



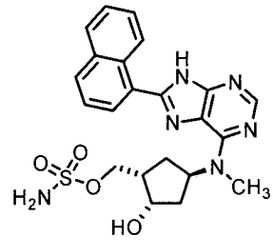
I-42



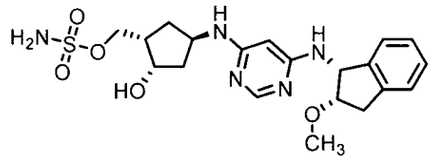
I-43



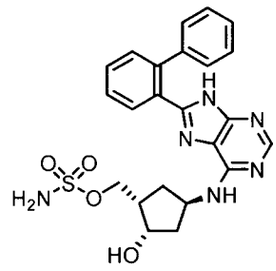
I-45



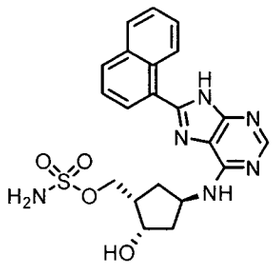
I-46



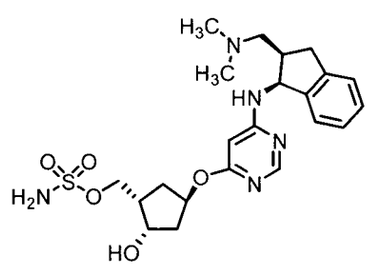
I-47



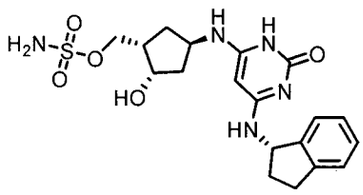
I-48



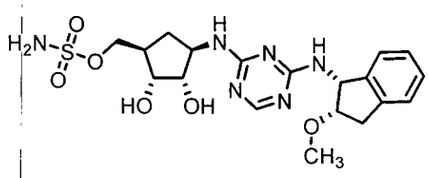
I-49



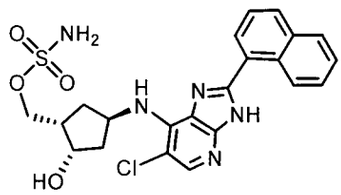
I-53



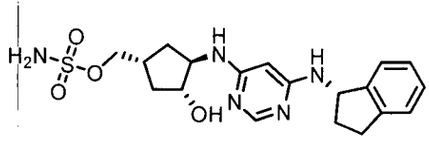
I-54



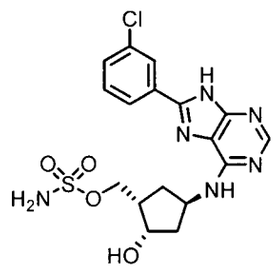
I-55



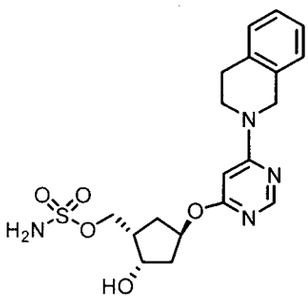
I-56



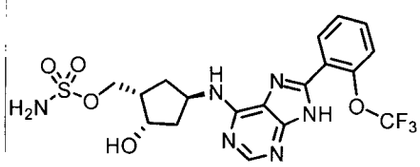
I-58



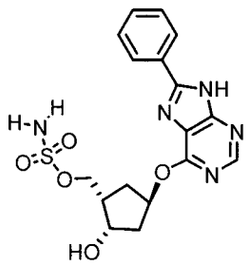
I-60



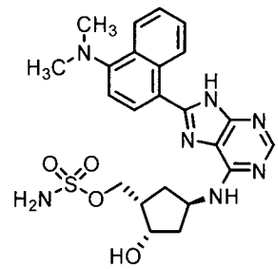
I-61



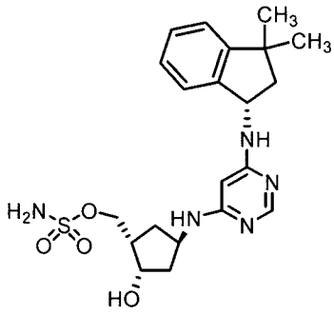
I-62



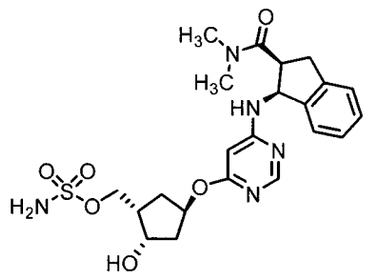
I-63



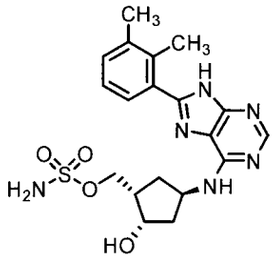
I-64



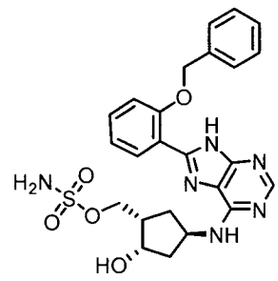
I-65



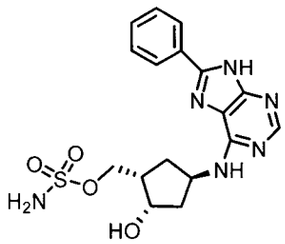
I-66



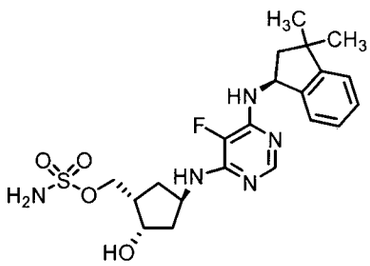
I-67



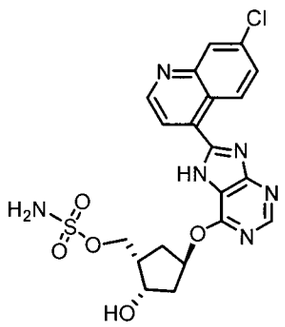
I-68



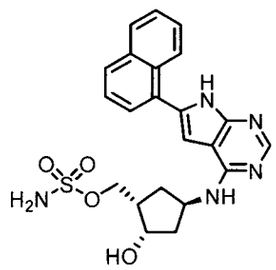
I-69



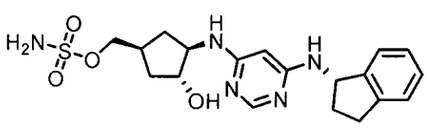
I-71



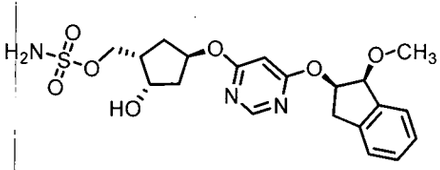
I-73



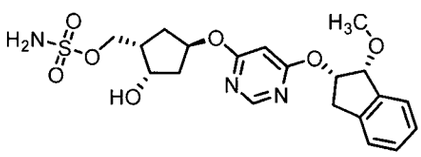
I-74



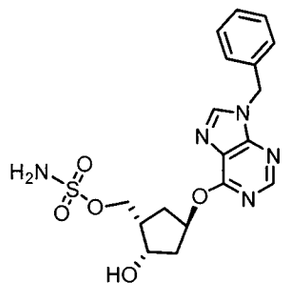
I-76



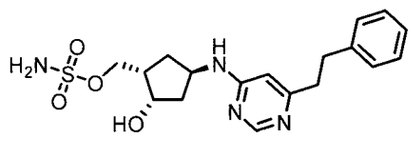
I-77



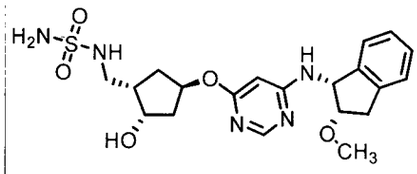
I-79



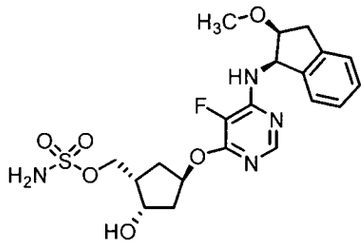
I-80



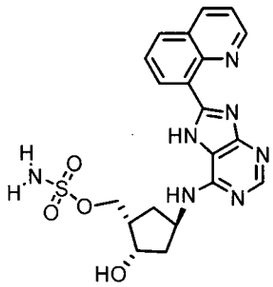
I-81



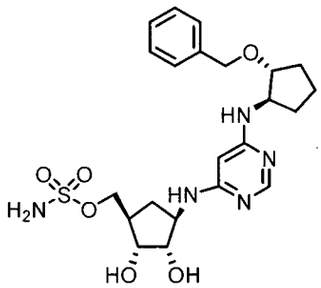
I-82



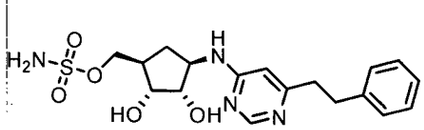
I-83



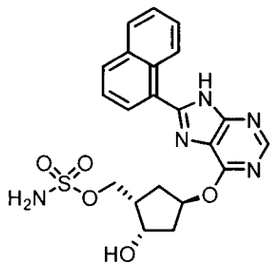
I-84



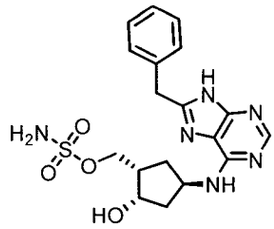
I-85



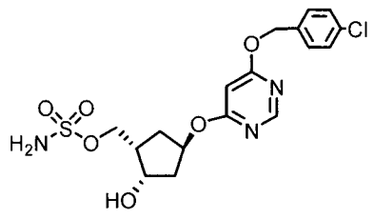
I-86



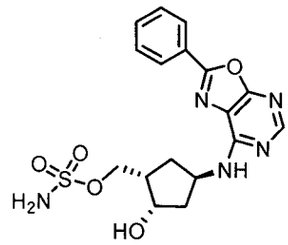
I-87



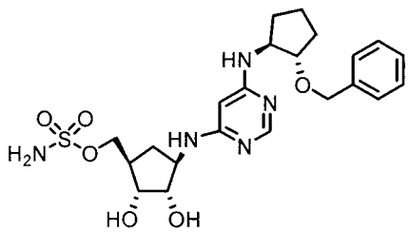
I-88



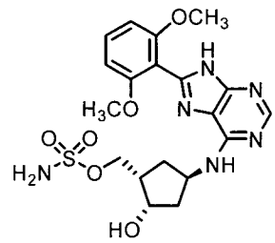
I-89



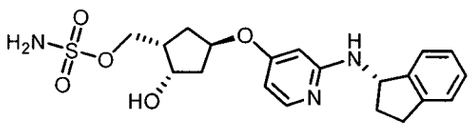
I-90



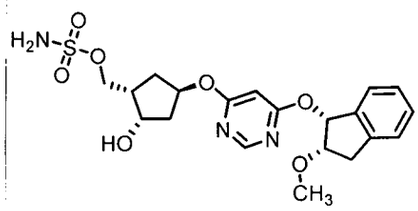
I-92



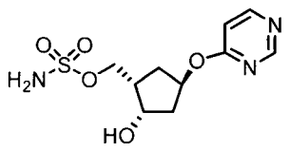
I-93



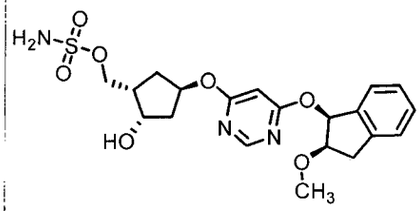
I-94



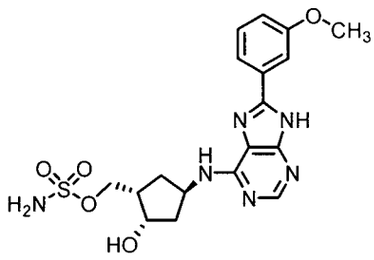
I-96



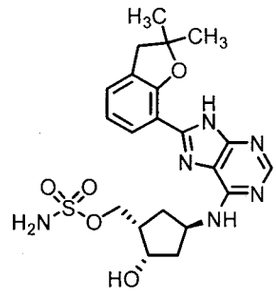
I-97



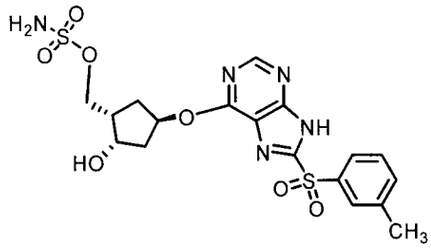
I-98



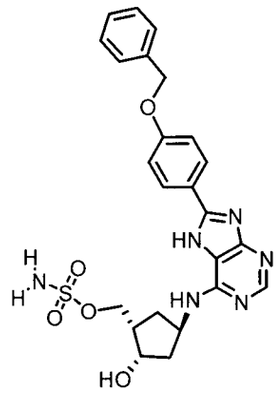
I-99



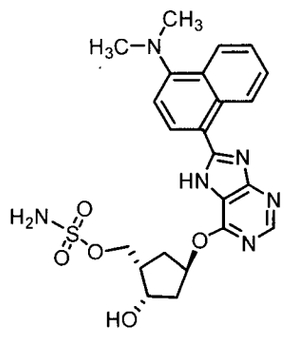
I-100



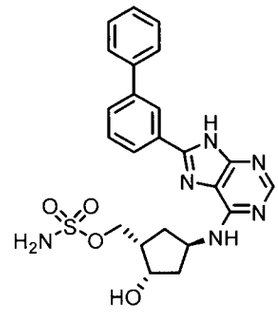
I-101



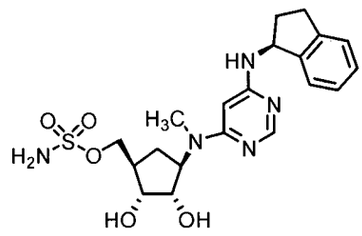
I-102



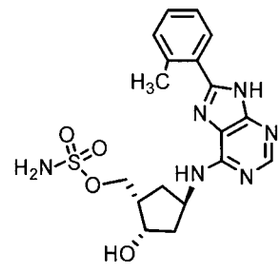
I-103



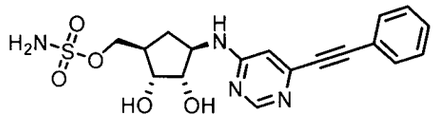
I-105



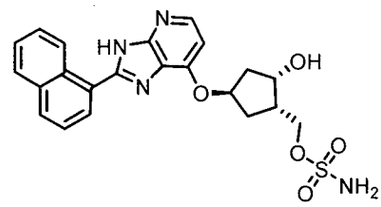
I-106



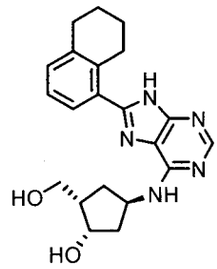
I-107



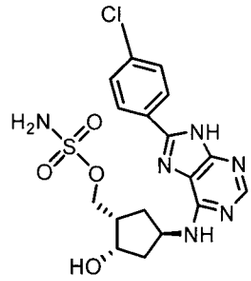
I-108



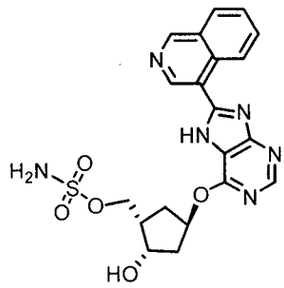
I-109



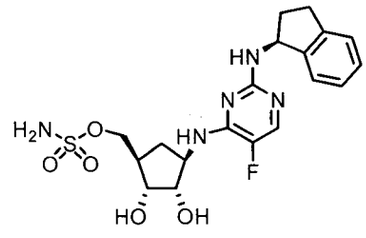
I-110



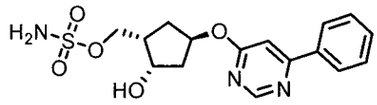
I-111



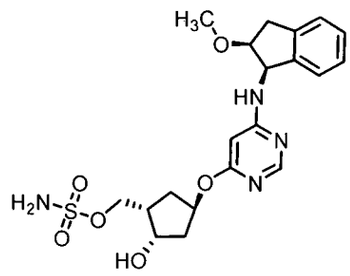
I-112



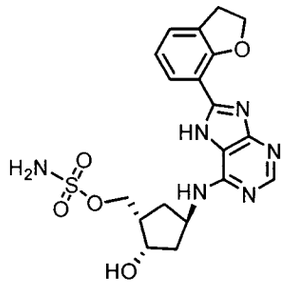
I-113



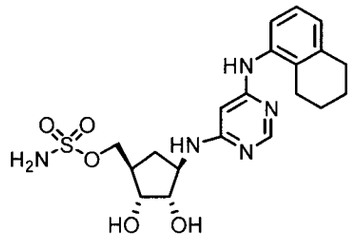
I-114



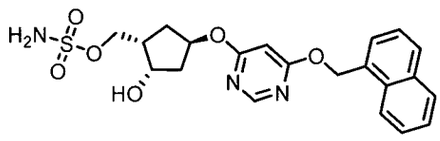
I-115



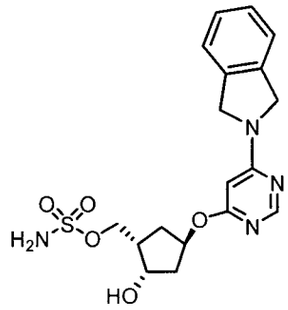
I-117



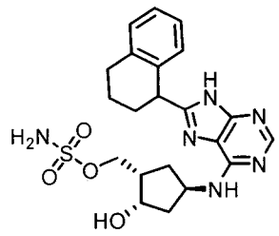
I-118



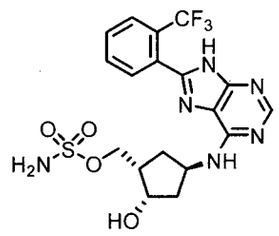
I-119



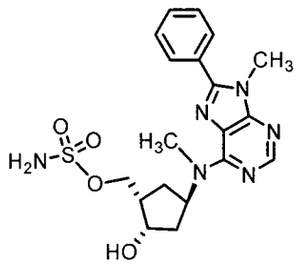
I-120



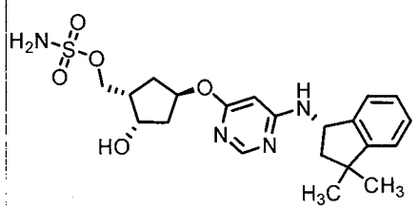
I-121



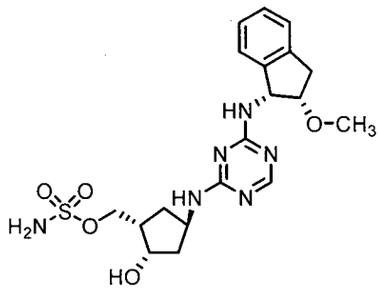
I-122



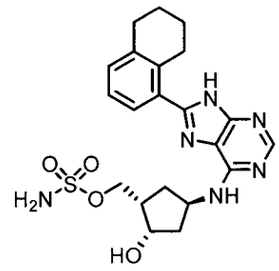
I-123



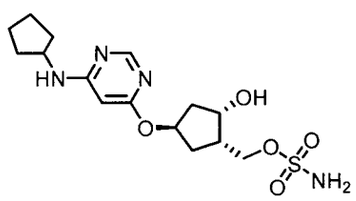
I-124



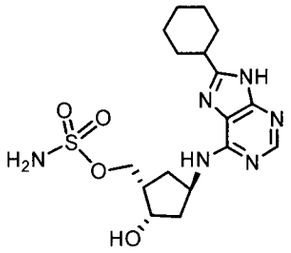
I-125



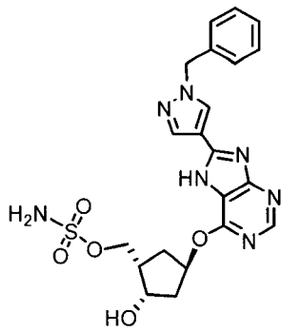
I-126



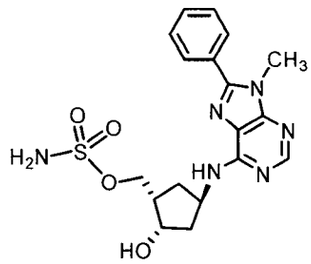
I-127



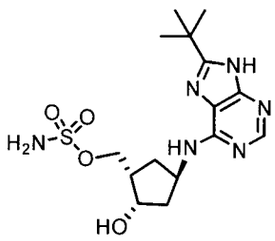
I-128



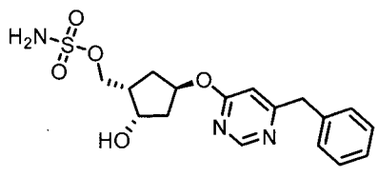
I-129



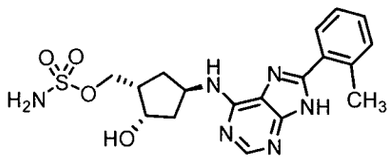
I-130



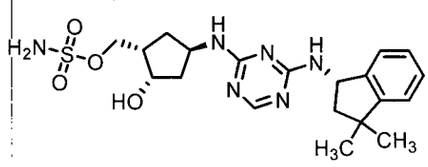
I-131



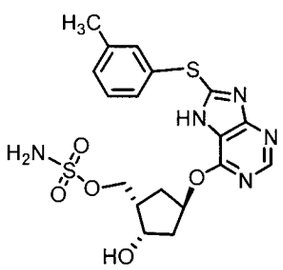
I-132



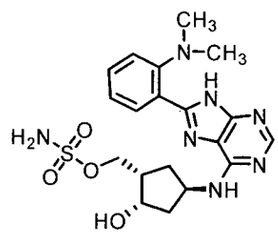
I-133



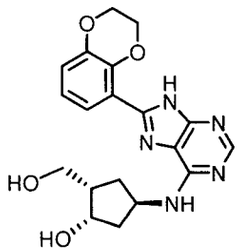
I-134



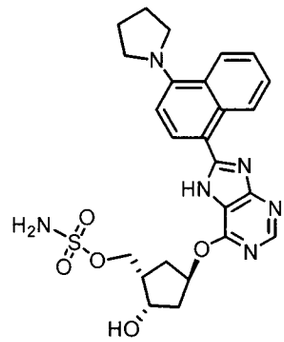
I-136



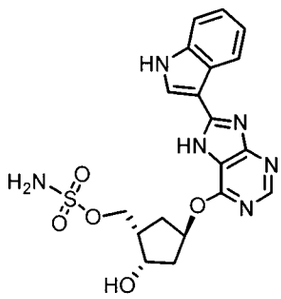
I-137



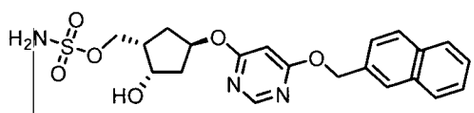
I-138



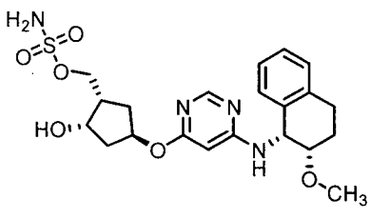
I-139



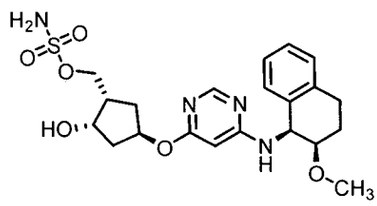
I-140



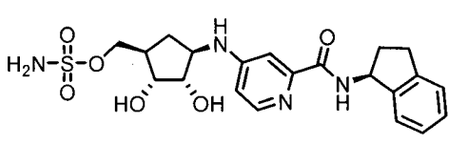
I-141



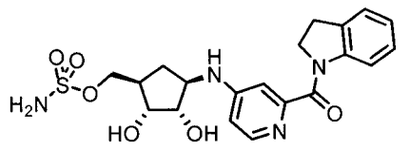
I-142



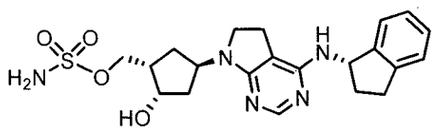
I-143



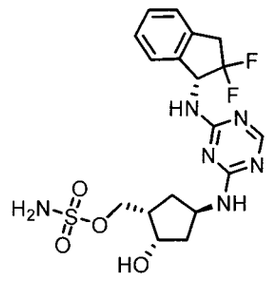
I-144



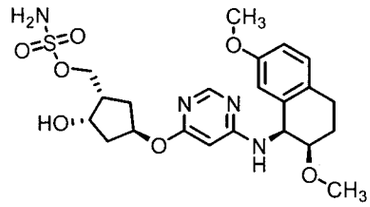
I-145



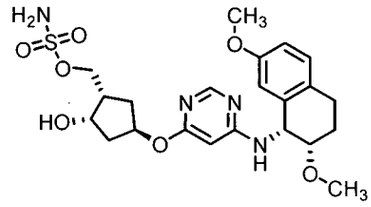
I-146



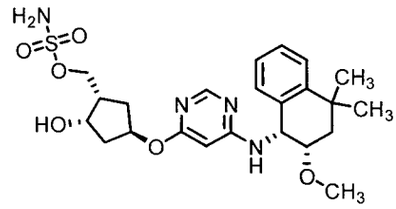
I-147



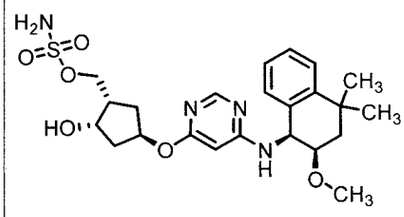
I-148



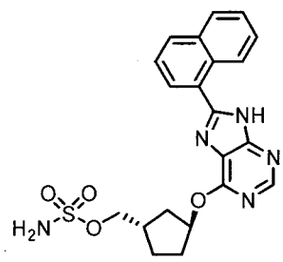
I-149



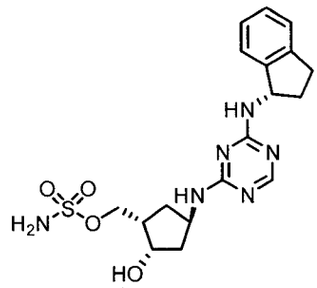
I-150



I-151



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-dihidroxiciclopentil}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-dihidroxiciclopentil]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-hidroxiciclopentil]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-dihidroxiciclopentil}metilo
I-7	sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[2-(benzilamino)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)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-dihidroxiciclopentil]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 [(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
I-12	sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-({6-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metilo
I-13	sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-14	sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo
I-15	sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-16	sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[(piridin-3-ilcarbonil)-amino]ciclopentil}metilo
I-17	sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5,6-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo
I-18	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-dihidroxiciclopentil]metilo

I-19 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo

I-20 sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

I-21 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo

I-22 sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

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

I-24 sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo

I-25 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

I-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

I-27 sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(benzilamino)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo

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

I-29 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

I-30 sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(benzilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo

I-31 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

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

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

I-34 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)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-hidroxiciclopentil}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-hidroxiciclopentil}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-hidroxiciclopentil)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-dihidroxiciclopentil]metilo

I-46 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino}-ciclopentil)metilo

I-47 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(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

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-dihidroxiciclopentil}metilo

I-93 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{[8-(2,6-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo

I-94 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]piridin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo

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

I-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-hidroxiciclopentil)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-hidroxiciclopentil]metilo

I-103 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7H-purin-6-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo

I-105 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-3-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo

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

I-107 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[8-(2-metilfenil)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metilo

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

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

I-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-hidroxiciclopentil}metilo

I-132 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-benzilpirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}-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-hidroxiciclopentil}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-hidroxiciclopentil]metilo

I-138 (1S,2S,4R)-4-{[8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il]amino}-2-(hidroximetil)ciclopentanol

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-dihidroxiciclopentil}metilo

I-145 sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{[2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)piridin-4-il]-amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo

I-146 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo

I-147 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-{[(1R)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo

I-148 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1S,2R)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo

I-149 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{[(1R,2S)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo

I-150 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1R,2S)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo

I-151 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1S,2R)-2-metoxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo

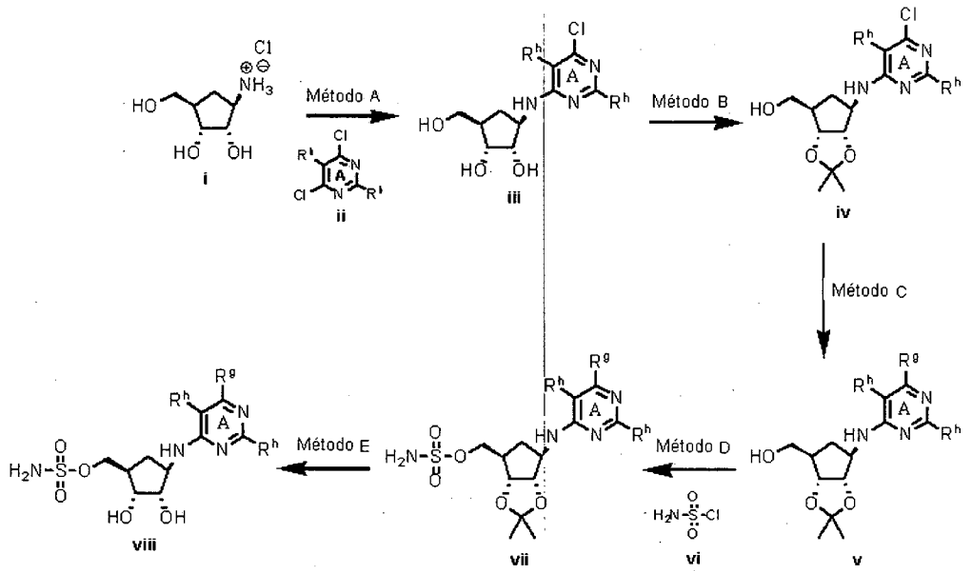
I-152 sulfamato de ((1S,3S)-3-{[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi}ciclopentil)metilo

I-153 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo

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 mostraros 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 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil)metilo 2– y 6–sustituido

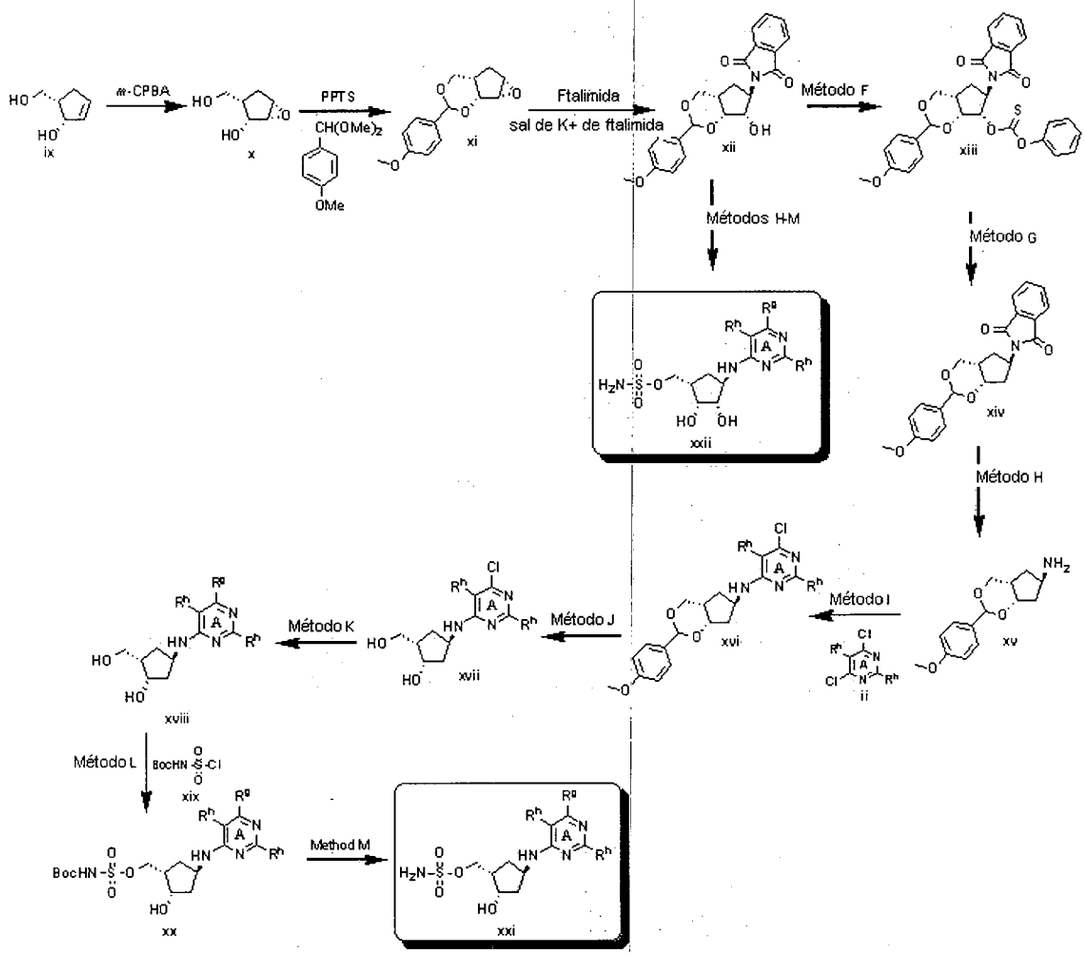


[0106] El Esquema 1 anterior muestra una ruta general para preparar compuestos de la fórmula (***I–B***), en donde W es –NH– y R^c es –OH. Los especialistas en el arte reconocerán que los compuestos de la fórmula (***I–B***), en donde el Anillo **A** es distinto que pirimidina, se pueden preparar por 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 Et_3N 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)–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 epoxidiol **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 BEt_3 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 Et_3N en un

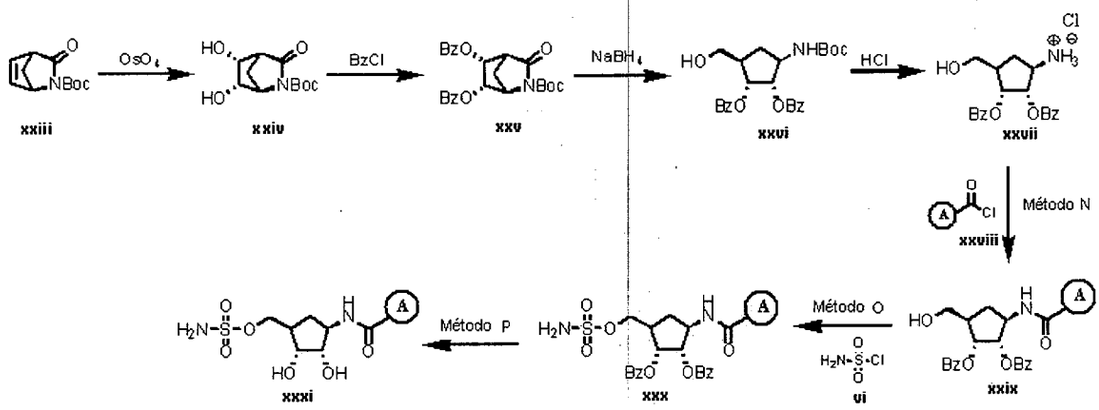
tubo sellado (Método I). Nuevamente, los especialistas en el arte reconocerán que compuestos de la fórmula **xxi** y **xxii,** en donde el Anillo **A** es distinto que pirimidina, se pueden preparar por medio de la misma ruta de síntesis, usando un material de partida análogo a **ii**.

[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 Et_3N 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**.

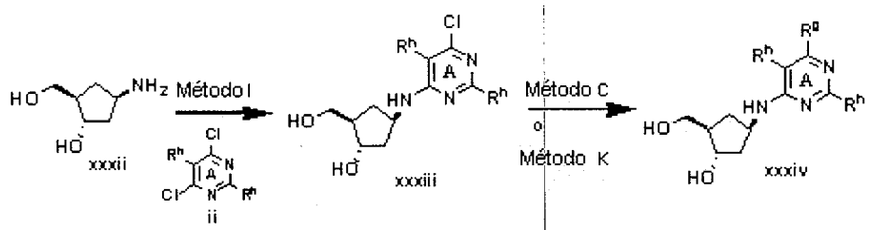
Esquema 3: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–dihidroxiciclopentil}metilo 4–amidosustituidos



[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 Et_3N y un catalizador, como DMAP, en un solvente, como DCM, da el compuesto **xxv**. La lactama bicíclica resultante se reduce usando $NaBH_4$ para obtener amina Boc–protegida **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

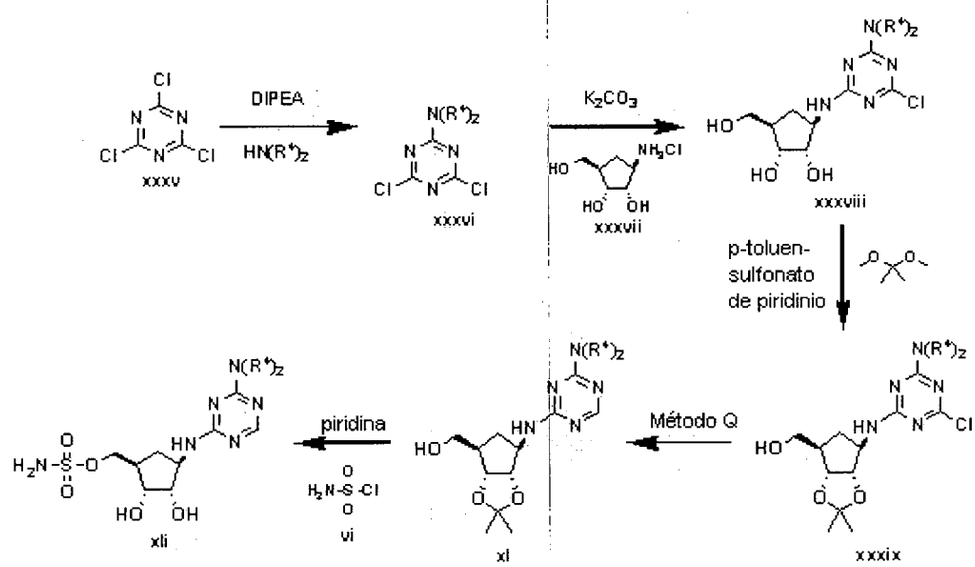
presencia de una base, tales como Et_3N o DIPEA, en un solvente aprótico, tal como DCM para obtener amidas de la fórmula **xxix** de acuerdo con el Método N. El alcohol primario de **xxx** luego se sulfamoíla por tratamiento con clorosulfonamida **vi** y una base, como DBU, en un solvente aprótico polar, 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 [(1*R*,2*S*,4*R*)–4–[(pirimidin–4–il)amino]–2–hidroxiciclopentil]metilo 2– y 6–sustituidos



[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 sulfamoílan selectivamente con posterioridad y se desprotegen de acuerdo con los Métodos L–M tal como se destaca en el Esquema 2.

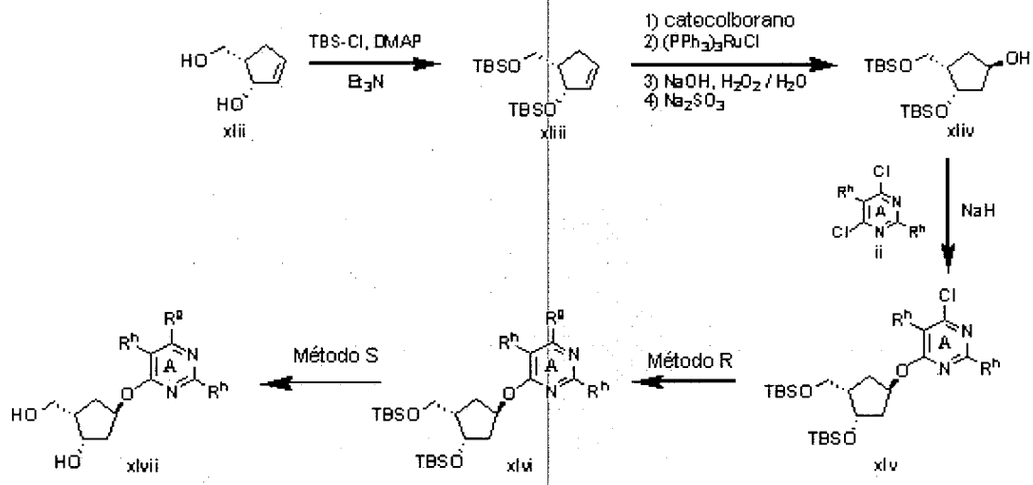
Esquema 5: Síntesis de sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–({4–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]–1,3,5–triazin–2–il}amino)–2,3–dihidroxiciclopentil]metilo



[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

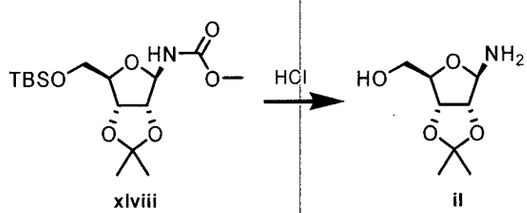
presencia de *p*–toluensulfonato de piridinio da como resultado alcohol **xxxix**. La eliminación del cloruro de arilo restante usando hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón (Método Q), seguido de sulfamoilación usando clorosulfonamida **vi** da sulfamato **xli**.

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



[0116] Los compuestos de la fórmula (***I–A***), en donde W es –O–, se pueden preparar tal como se representó con anterioridad en el Esquema 6. Se conocen los métodos para la síntesis de diol **xlii** (MacKeyth *et al.*, *Biorg. Med. Chem.*, **1994**, 2, 387–394) y este reactivo se bis–protege usando TBS–Cl y Et_3N en presencia de DMAP a temperatura elevadas. La posterior hidroboración–oxidación usando catecolborano y catalizador de Wilkinson seguido de NaOH, peróxido de hidrógeno y finalmente sulfito de sodio da ciclopentanol **xliv**. Este alcohol secundario se desprotona con el use de hidruro de sodio y luego se hace reaccionar con dicloropirimidinas de la fórmula **ii** a temperatura reducida para obtener cloropirimidinas acopladas de la fórmula **xlv**. El desplazamiento del cloruro de arilo se logra por acoplamiento con el nucleófilo apropiadamente sustituido, tales como una amina, alcohol o tiol a temperatura elevada usando irradiación de microondas en un solvente, como BuOH (Método R). La desprotección global de los éteres de sililo usando un reactivo fluorado, como TBAF de acuerdo con el Método S, da dioles de la fórmula **xlvii**. Los compuestos de la fórmula **xlvii** se sulfamoílan luego selectivamente y se desprotegen de acuerdo con los Métodos L–M tal como se destaca en el Esquema 2.

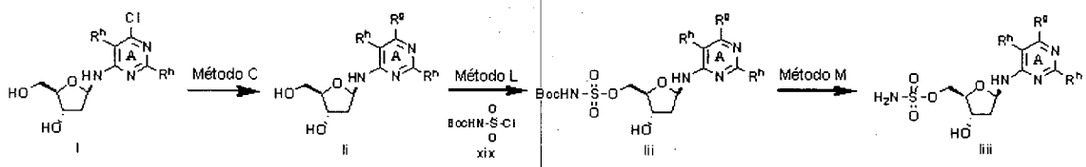
Esquema 7: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)–5–[(pirimidin–4–il)amino]–3,4–dihidroxitetrahidrofuran–2–il)metilo 2– y 6–sustituidos



[0117] Los compuestos de la fórmula (***I–B***), en donde W es –NH– e Y = –O–, se pueden

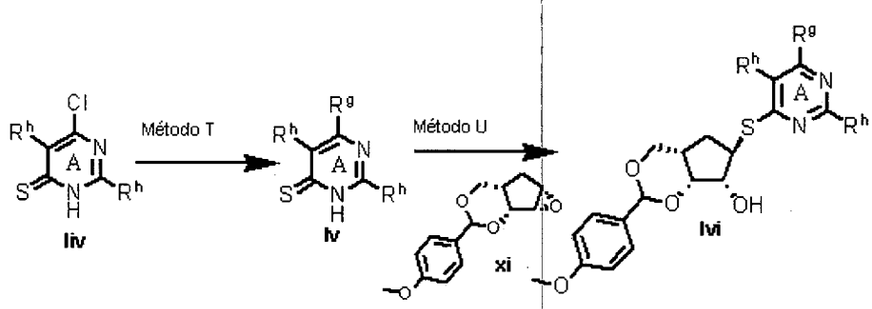
preparar tal como se indicó con anterioridad en el Esquema 7. Se conocen los métodos para la síntesis de carbamato de metilo **xlviii** (Nicolaou *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6234–6235). La desprotección usando un ácido, como HCl en ausencia de agua da como resultado amino alcohol **ilo.** El compuesto **il** se sustituye luego con los sustituyentes apropiados de acuerdo con los Métodos A, luego C–E y se lleva a cabo en compuestos de la fórmula (***I–B***) de acuerdo con el Esquema 1.

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



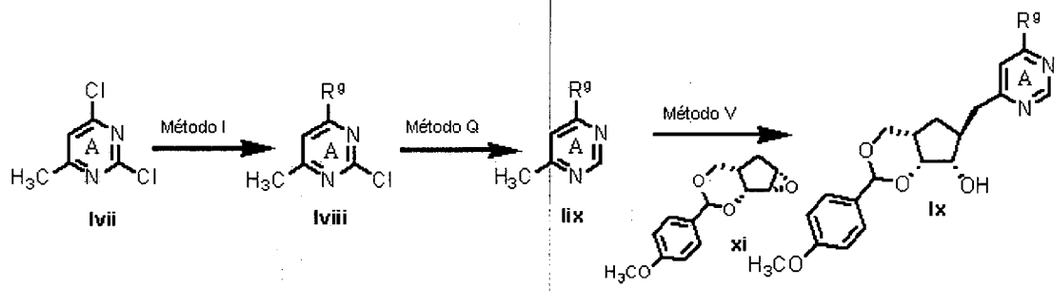
[0118] Una ruta general para la síntesis de de compuestos de la fórmula (***I–B***), en donde W es –NH–, Y = –O– y R^c es –H, se destaca con anterioridad en el Esquema 8. Los compuestos de la fórmula **I** se conocen (Kita, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 554–561). El desplazamiento del cloruro de arilo usando un nucleófilo apropiadamente sustituido de acuerdo con el Método C da pirimidinas de la fórmula **Ii**. El compuesto **Ii** se sulfomoíla 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)–4–[(pirimidin–4–il)sulfanil]–2–mono y 2,3–dihidroxiciclopentil)metilo 2– y 6–sustituidos



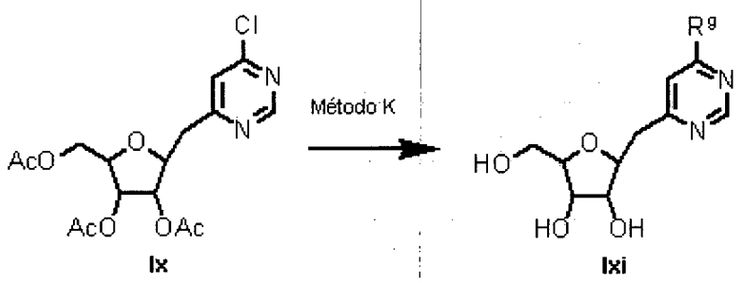
[0119] La síntesis de los compuestos de la fórmula (***I–A***), en donde W es –S– y R^c es –OH, se describe en el Esquema 9. El acoplamiento de compuestos de la fórmula **Iiv** con un nucleófilo, como una amina, tiene lugar en un solvente, como DMF para obtener sustituidos compuestos de la fórmula **Iv** (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



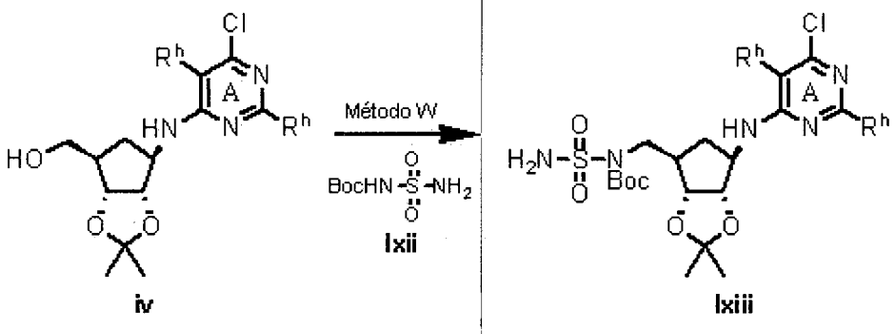
[0120] Los compuestos de la fórmula (***I–A***), en donde W es $–CH_2–$, se pueden preparar tal como se indicó con anterioridad en el Esquema 10. Las metilpirimidinas de la fórmula **lvii** se acoplan con un nucleófilo, como una amina de acuerdo con el Método I para dar 2–cloropirimidinas de la fórmula **lviii**. La hidrodescloración de acuerdo con el Método Q da metilpirimidinas de la fórmula **lviii**. La desprotonación del grupo metilo de **lviii** 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 **lix** luego se desoxigenan de modo opcional (Métodos F–G), se desprotegen y se sulfamoílan 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



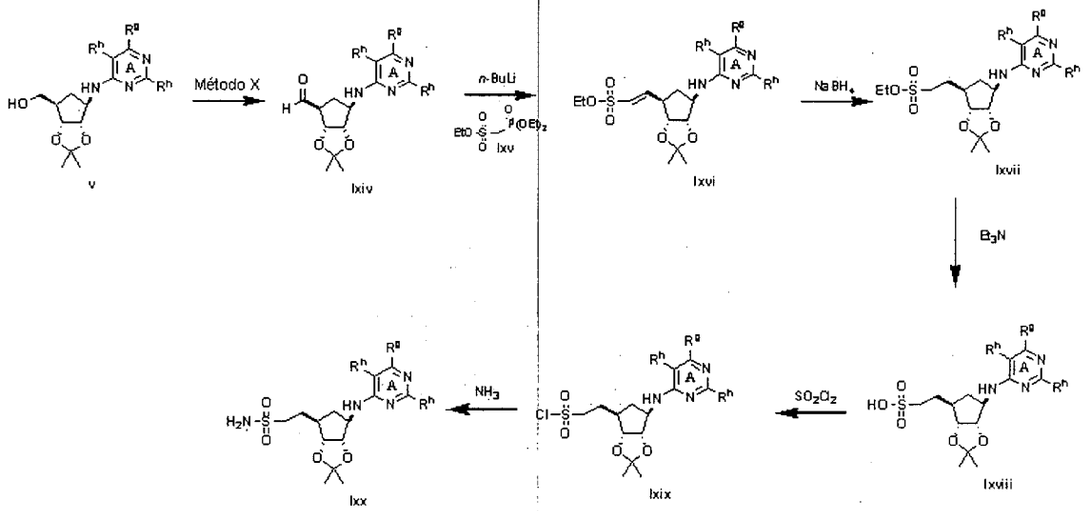
[0121] Los compuestos de la fórmula (*I*), en donde W es $–CH_2–$ e Y = –O–, se pueden preparar como con anterioridad en el Esquema 11. El compuesto **lx** es conocido (Renz, *et al.*, *Liebigs Annalen der Chemie*, **1986**, *6*, 957–966). El acoplamiento con un nucleófilo apropiadamente sustituido, como una amina de acuerdo con el Método K da el triol sustituido, completamente desprotegido **lxi**. Los compuestos de la fórmula **lxi** se obtienen luego de acuerdo con el Esquema 2 (Métodos L–M).

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



[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–protegidos 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).

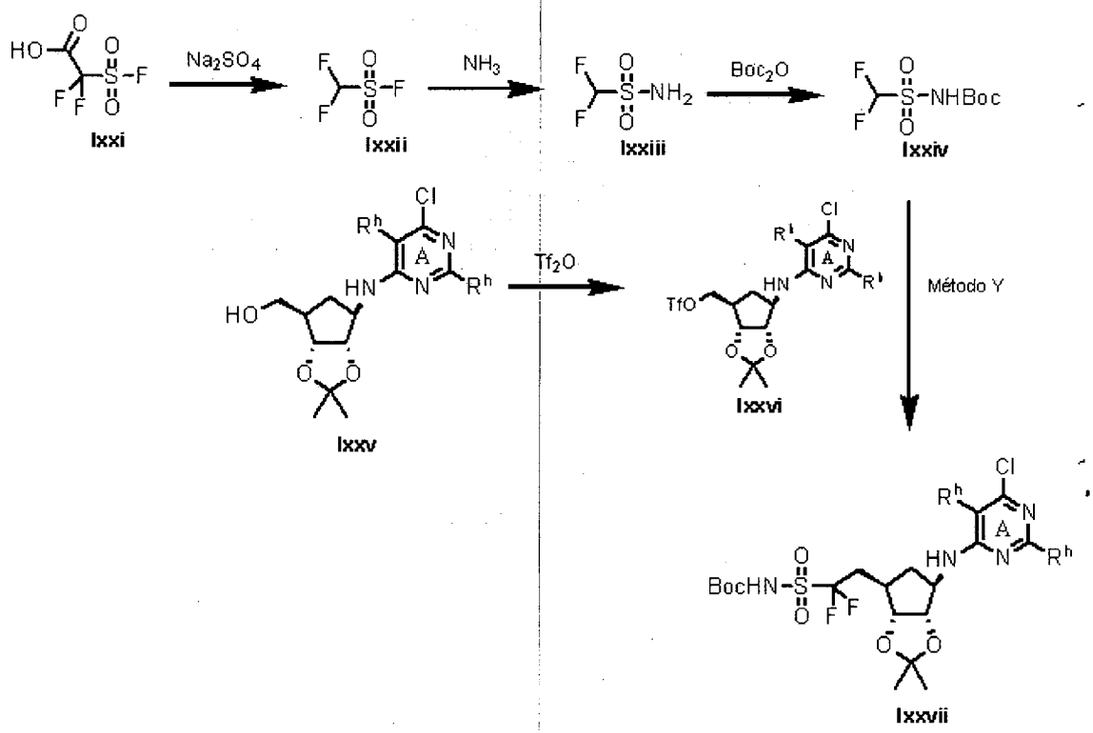
Esquema 13: Ruta de síntesis de 2–((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil)etansulfonamidas 2– y 6–sustituidas



[0123] Los compuestos de la fórmula (***I–B***) en donde X = CH_2 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 $NaBH_4$ en EtOH, seguido de calentamiento del éster de sulfonato resultante con Et_3N 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

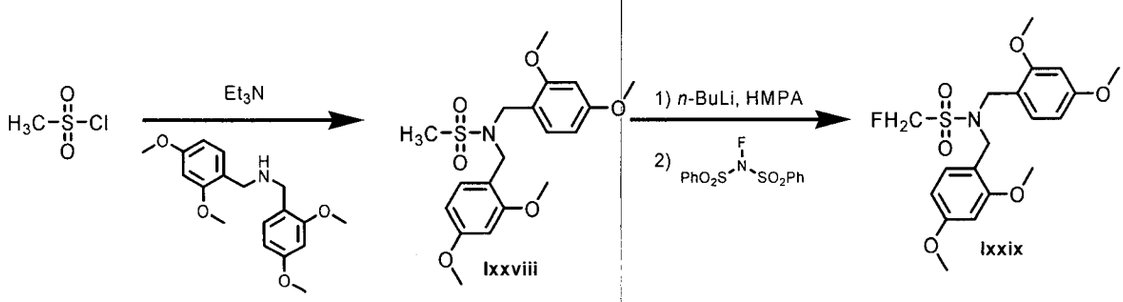
presencia de DIPEA en DCM a temperaturas reducidas da sulfonamidas de la fórmula **Ixx**.

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 = CF_2 se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 14. El ácido carboxílico **Ixxi** se descarboxila usando sulfato de sodio en agua para dar fluoruro de sulfonilo **Ixxii**, 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 Et_3N en DCM da Boc sulfonamida **Ixxiv**. La desprotonación del grupo CF_2H usando una base fuerte, como LiHMDS a temperatura reducida en un solvente, como THF seguido del tratamiento con triflatos de la fórmula **Ixxvi** (generados por tratamiento de alcohol **Ixxv** con anhídrido trifluoroacético y Et_3N en DCM) da compuestos de la fórmula **Ixxvii** (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).

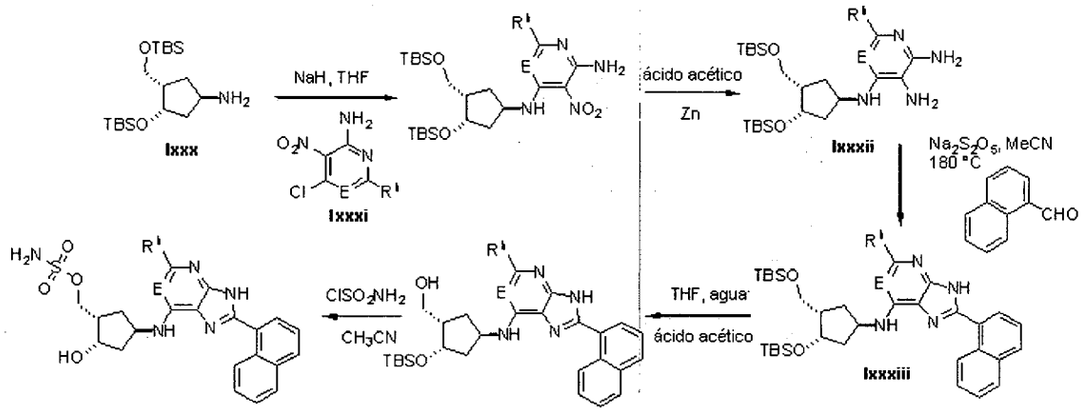
Esquema 15: Ruta de síntesis de 2–((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil)–1–fluoroetansulfonamidas 2– y 6–sustituidas



[0125] Los compuestos de la fórmula (***I***), en donde X = CHF, se pueden preparar por medio de

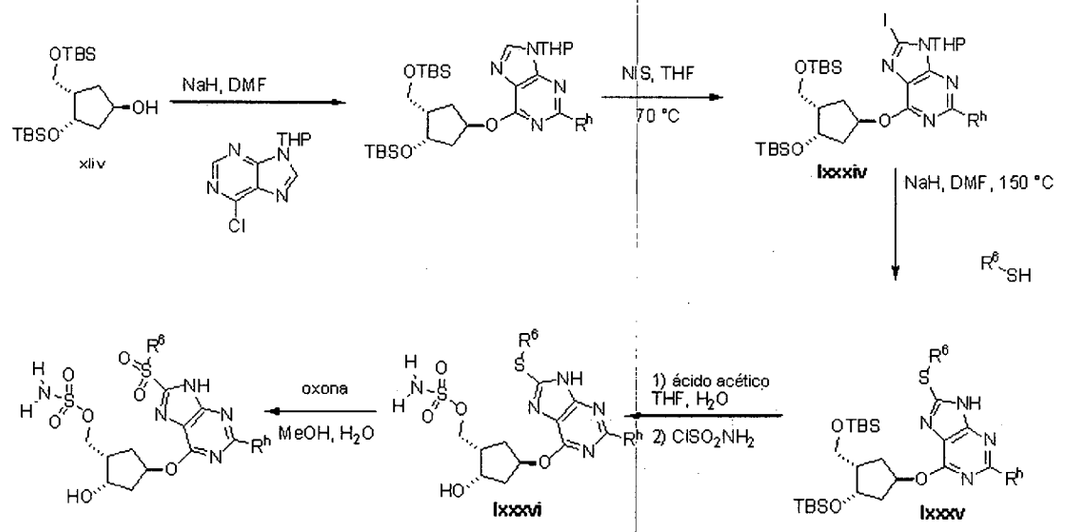
los métodos destacados en el Esquema 15. Se acopla el cloruro de metansulfonilo con bis(2,4–dimetoxibencil)amina en presencia de Et_3N y DMAP en DCM para dar sulfonamida **lxxviii**. El posterior tratamiento con *n*–BuLi y HMPA en THF a temperatura reducida seguido de *N*–fluorobencensulfonimida da fluorometilsulfonamida **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 $Na_2S_2O_5$ 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***.

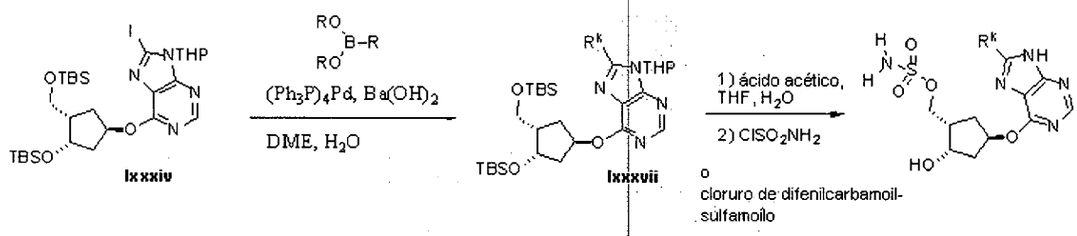
Esquema 17: Ruta representativa de la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)–2–hidroxi–4–(8–(sulfonil)–9H–purin–6–iloxi)ciclopentil)metilo sustituidos



[0127] Los compuestos de la fórmula (***VII–A)*** en donde W = O y R^k = $–SO_2R^6$ se pueden preparar por medio de los métodos destacados en el Esquema 17. La sal sódica de **xliv** se

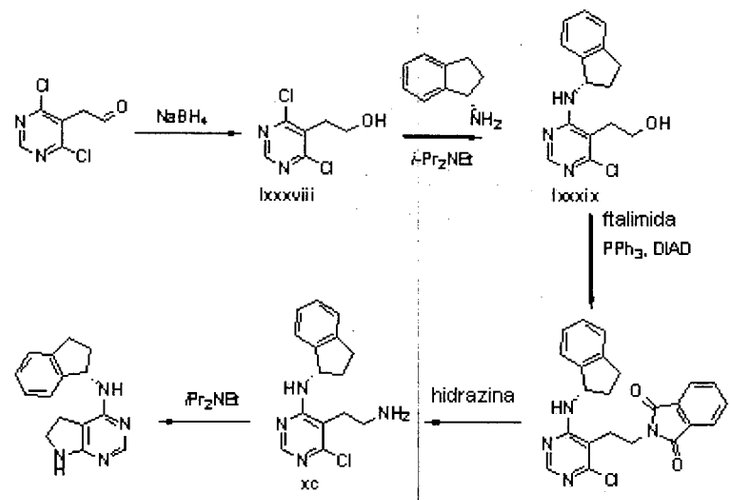
condensa con 6–cloro–9–(tetrahidro–2H–piran–2–il)–9H–purina que posteriormente se yodina con NIS en THF para proveer el compuesto **lxxxiv**. La sal sódica de un tiolato de arilo, como 3–metilbencenotiol, se condensa en DMF para proveer el intermediario **lxxxv** que, después de desproteger y sulfamar 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 difenilcarbamoilsulfamoílo (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.***

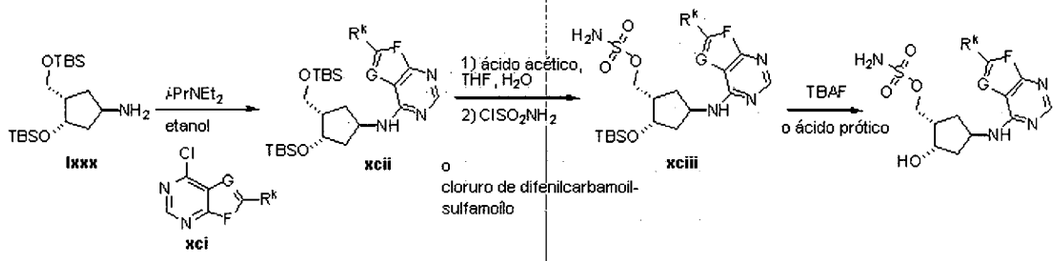
Esquema 19: Síntesis de (S)–N–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–6,7–dihidro–5H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–amina



[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 ftaloílo con hidrazina, provee el intermediario de amina **xc**. La ciclación en

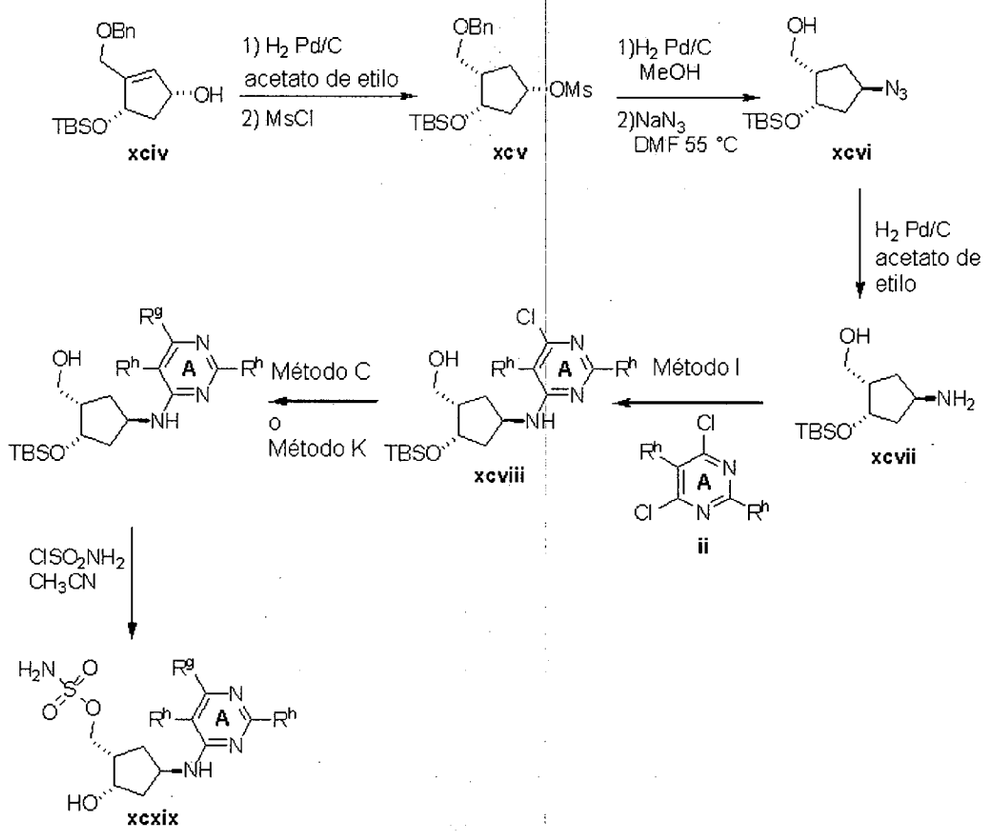
condiciones básicas el compuesto final (S)–N–(2,3–dihidro–1H–inden–1–il)–6,7–dihidro–5H–pirrolo[2,3–d]pirimidin–4–amina.

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 difenilcarbamoilsulfamoílo 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–dihidroxiciclopentil)–1–fluoroetansulfonamidas 2– y 6–sustituidas



[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 ubiquitinatados, sustratos sumoilados); detección de la estabilización del sustrato proteico corriente abajo (por ejemplo, estabilización de p27, estabilización de IκB); 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 NFκB, 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 metiltiometilo o ésteres de pivaloiloximetilo derivados de un grupo hidroxilo del compuesto o un resto de carbamoílo 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–hidroxietansulfonato, 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 diciclohexilamina, *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, 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 blando del 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 desarrollas 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 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, capecitibina, 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–diazabiciclo[5,4,0]undec–7–eno
DCM	diclorometano
DEAD	dietilazodicarboxilato
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIPEA	*N*,*N*–diisopropiletilamina
DMAP	*N*,*N*–dimetil–4–aminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et_2O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
Et_3N	trietilamina
FA	ácido fórmico
H_2O	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
m–CPBA	ácido *meta*–cloroperbenzoico
min	minutos
MS	espectro de masa
MWI	irradiación de microondas
Na_2CO_3	carbonato de sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NIS	*N*–yodosuccinimida
TBAF	fluoruro de tetra–*n*–butilamonio
TEA	trietilamina
p–TsOH	ácido *para*–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 H_2O 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 H_2O 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 H_2O 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 % 0,1 % 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 H_2O 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 H_2O 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)

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

[0166] Una mezcla de clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)–3–amino–5–(hidroximetil)ciclopentano–1,2–diol (200 mg, 1,09 mmol), 4,6–dicloropirimidina (240 mg, 1,61 mmol) y Et_3N (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).

Etapa b: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–[(6–cloropirimidin–4–il)amino]–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il}metanol

[0167] Una solución de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)–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 $NaHCO_3$ (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).

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

[0168] Una mezcla de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–[(6–cloropirimidin–4–il)amino]–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–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 H_2O seguido de solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, 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).

Etapa d: sulfamato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]pirimidin–4–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–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 [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]pirimidin–4–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]metanol (100. mg, 0,252 mmol) y Et_3N (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 H_2O 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).

Etapa e: 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)

[0171] Una solución de sulfamato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]pirimidin–4–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–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 H_2O (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 H_2O en 0,1% de FA/99% de H_2O/1% de ACN durante 16 min para obtener el compuesto del título (27,0 mg, 49%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO–*d*6, 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(6–{[(1*S*)–3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]amino}pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}metilo (compuesto I–21)

Etapa a: (2*R*)–2–{[(1*S*)–3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–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 $NaHCO_3$ y H_2O. 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 $NaHCO_3$. 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).

Etapa b: (1*S*)–3,3–dimetilindan–1–amina

[0173] Una solución de (2*R*)–2–{[(1*S*)–3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–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 Na_2CO_3 en H_2O (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 H_2O (150. mL) y Et_2O (50,0 mL). La capa acuosa se ajustó en pH 10 por medio de la adición de Na_2CO_3 y se extrajo con Et_2O (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 (CD_3OD, 300 MHz) δ: 7,34–7,14 (m, 4H), 4,45–4,37 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 7,1, 12,4 Hz, 1H), 1,73 (bs, 2H), 1,60 (dd, *J* = 8,7, 12,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

Etapa c: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(6–{[(1*S*)–3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]amino}pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}metilo (compuesto I–21)

[0174] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a–e usando (1*S*)–3,3–dimetilindan–1–amina en la etapa c. ^1H RMN (CD_3OD, 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(6–{[(1*S*)–4–cloro–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]-amino}pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(6–{[(1*S*)–5,6–Difluoro–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]amino}pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(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–dihidroxiciclopentil}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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(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–dihidroxiciclopentil}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. ^{1}H 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 [(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–dihidroxiciclopentil]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. ^{1}H 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), 1,96–7,80 (m, 1H), 1,38–1,27 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 436 (FA estándar).

Ejemplo 9: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–{[6–(bencilamino)pirimidin–4–il]amino}–2,3–dihidroxiciclopentil)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. ^{1}H 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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–({6–[bencil(metil)amino]pirimidin–4–il}amino)–2,3–dihidroxiciclopentil]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. ^{1}H 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(6–{[(1*S*)–5–cloro–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]-amino}pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}metilo (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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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), 3,03–294 (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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–ihidroxi–4–({6–[(1*S*)–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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(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 (compuesto I–2)

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

[0184] (1*R*,2*S*)–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).

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

[0185] Una mezcla de [(1*R*,2*S*)–2–hidroxi–2,3–dihidro–1*H*–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 $NaHCO_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con H_2O (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).

Etapa c: (1*R*,2*S*)–2–metoxiindan–1–amina

[0186] A [(1*R*,2*S*)–2–metoxi–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]carbamato de *ter*–butilo (253 mg, 0,961 mmol) se añadió una solución 4,00 M de 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 H_2O. La solución se ajustó en pH 10. por medio de la adición de Na_2CO_3. La mezcla se extrajo luego con Et_2O (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).

Etapa d: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–ihidroxi–4–[(6–{[(1*R*,2*S*)–2–metoxi–2,3–dihidro–1*H*–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 (1*R*,2*S*)–2–metoxiindan–1–amina en la etapa a. ^1H RMN (CD_3OD, 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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–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 (CD_3OD, 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 [(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 (compuesto I–10)

Etapa 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 H_2O (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 residuo se dividió en DCM y H_2O. 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%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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 [(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 (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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(2–{[(1*S*)–3,3–dimetil–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–il]amino}pirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}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 (1*S*)–3,3–dimetilindan–1–amina en la etapa c. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–({2–[(ciclohexilmetil)amino]pirimidin–4–il}amino)–2,3–dihidroxiciclopentil]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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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–dihidroxiciclopentil]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. ^{1}H 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–dihidroxiciclopentil)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. ^{1}H 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–dihidroxiciclopentil]metilo y sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–4–[(6–amino–2–metilpirimidin–4–il)amino]–2,3–dihidroxiciclopentil}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–dihidroxiciclopentil]metilo (compuesto I–18): ^{1}H 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–dihidroxiciclopentil}metilo (compuesto I–13): ^{1}H 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. ^{1}H 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)

Etapa 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).

Etapa 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).

Etapa 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*–butílico (3,50 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, $CDCl_3$, 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–hidroxiciclopentil]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–hidroxiciclopentil]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–hidroxiciclopentil]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 $NaHCO_3$ 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%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–dihidroxi–4–[(8–fenil–9*H*–purin–6–il)-amino]ciclopentil}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–9*H*–purina en la etapa a. ^{1}H 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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–dihidroxi–4–(9*H*–purin–6–ilamino)ciclopentil]-metilo (compuesto I–3)

Etapa a: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–Amino–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]metanol

[0204] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1b usando clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)–3–amino–5–(hidroximetil)ciclopentano–1,2–diol. ^{1}H 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.

Etapa b: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–2,2–dimetil–6–(9*H*–purin–6–ilamino)tetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]metanol

[0205] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a usando [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–amino–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]metanol. LC/MS: R_t = 1,39 min, ES^+ 306 (AA estándar).

Etapa c: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–dihidroxi–4–(9*H*–purin–6–ilamino)ciclopentil]metilo (compuesto I–3)

[0206] Una suspensión de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–2,2–dimetil–6–(9*H*–purin–6–ilamino)tetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]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 H_2O/1% de ACN durante 16 min para obtener el compuesto del título (95,0 mg, 29%). ^{1}H 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–hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I–5)

Etapa a: (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)–3–(Hidroximetil)–6–oxabiciclo[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%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

Etapa b: (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)–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–oxabiciclo[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%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

Etapa c: 2–[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)–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 (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)–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 H_2O y se

extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, 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*–[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)–6–(1,3–Dioxo–1,3–dihidro–2*H*–isoindol–2–il)–2–(4–metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin–7–il] *O*–fenil tiocarbonato

[0210] A una solución agitada de 2–[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)–7–hidroxi–2–(4–metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin–6–il]–1*H*–isoindol–1,3(2*H*)–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–[(4a*S*,6*R*,7a*S*)–2–(4–metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin–6–il]–1*H*–isoindol–1,3(2*H*)–diona

[0211] A una solución de *O*–[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)–6–(1,3–dioxo–1,3–dihidro–2*H*–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: (4a*S*,6*R*,7a*S*)–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).

Etapa 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).

Etapa 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).

Etapa 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).

Etapa 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 I–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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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)

Etapa 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 H_2O, se extrajo con DCM y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, 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).

Etapa 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).

Etapa c: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({4–cloro–6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]–1,3,5–triazin–2–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]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–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. LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 432 (FA estándar).

Etapa d: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({4–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]–1,3,5–triazin–2–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]metanol

[0221] A una solución de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({4–cloro–6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]–1,3,5–triazin–2–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]–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).

Etapa e: 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

[0222] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d usando [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)–6–({4–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–inden–1–ilamino]–1,3,5–triazin–2–il}amino)–2,2–dimetiltetrahidro–3a*H*–ciclopenta[*d*][1,3]dioxol–4–il]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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–dihidroxi–4–(isonicotinoilamino)ciclopentil]-metilo (compuesto I–28)

Etapa a: (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)–5,6–dihidroxi–3–oxo–2–azabiciclo[2,2,1]heptan–2–carboxilato de *ter*–butilo

[0223] A una solución de (1*R*,4*S*)–3–oxo–2–azabiciclo[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 H_2O (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).

Etapa b: (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)–5,6–bis(benzoiloxi)–3–oxo–2–azabiciclo[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–azabiciclo[2,2,1]heptan–2–carboxilato de *ter*–butilo (2,00 g, 8,22 mmolar), piridina (5,00 mL, 61,8 mmolar), Et_3N (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 benzoílo (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 $NaHCO_3$ (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).

Etapa c: benzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)–3–[(*ter*–*b*utoxicarbonil)amino]–5–(hidroximetil)-ciclopentan–1,2–diílo

[0225] A una solución de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)–5,6–bis(benzoiloxi)–3–oxo–2–azabiciclo[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 H_2O (100 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ 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 = 1,95 min, ES^+ 456 (FA estándar).

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

[0226] Se trató dibenzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)–3–[(*ter*–*b*utoxicarbonil)amino]–5–(hidroximetil)-ciclopentan–1,2–diílo (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 Et_2O para precipitar el producto, que se lavó con Et_2O 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 (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)–3–(hidroximetil)–5–(isonicotinoilamino)ciclopentan–1,2–diílo

[0227] Una solución de clorhidrato de dibenzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)–3–amino–5–(hidroximetil)-ciclopentan–1,2–diílo (150 mg, 0,380 mmolar) en DCM (10,0 mL) a 0 °C se trató con Et_3N (0,170 mL, 1,22 mmolar) y se agitó durante 20 min. Luego se añadió cloruro de isonicotinoílo (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 (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)–3–{[(Aminosulfonil)oxi]metil}–5–(isonicotinoilamino)ciclopentan–1,2–diílo

[0228] A una solución de dibenzoato de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)–3–(hidroximetil)–5–(isonicotinoilamino)ciclopentan–1,2–diílo (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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)–2,3–dihidroxi–4–(isonicotinoilamino)ciclopentil]metilo (compuesto I–28)

[0229] Una solución de dibenzoato de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)–3–{[(aminosulfonil)oxi]metil}–5–(isonicotinoilamino)ciclopentan–1,2–diílo (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/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 (15,0 mg, 40%). ^1H RMN (CD_3OD, 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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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: ^{1}H RMN (CD_3OD, 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, ES^+ 422 (FA estándar). 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–(hidroximetil)ciclopentio: ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)–4–({6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*S*)–4–({6–[(1*S*)–2,3–dihidro–1*H*–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. ^{1}H RMN (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) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 419 (AA estándar).

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

Etapa a: 6–cloro–8–(1–naftil)–9*H*–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 CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x) y CH_2Cl_2 (1x). Las sustancias orgánicas combinadas se lavaron con saturada acuosa de $NaHCO_3$, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), 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).

Etapa b: 6–cloro–8–(1–naftil)–9–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)–9*H*–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 $NaHCO_3$ saturado acuoso y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), 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).

Etapa c: (1*S*,3*S*)–3–(hidroximetil)ciclopentanol

[0238] A una solución de (1*S*,3*S*)–3–hidroxiciclopentancarboxilato de metilo (472,3 mg, 0,003276 molar) en THF (13,2 mL) a 0 °C se añadió $LiAlH_4$ (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.

Etapa d: (1*S*,3*S*)–3–({[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentanol

[0239] A una solución de (1*S*,3*S*)–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 Na_2SO_4 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.

Etapa e: 6–{[(1*S*,3*S*)–3–({[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]oxi}–8– (1–naftil)–9–(tetrahidro–2H–piran–2–il)–9H–purina

[0240] A una solución de (1*S*,3*S*)–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–(tetrahidro–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 Na_2SO_4, 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.

Etapa f: ((1*S*,3*S*)–3–{[8–(1–naftil)–9H–purin–6–il]oxi}ciclopentil)metanol

[0241] A una solución agitada de 6–{[(1*S*,3*S*)–3–({[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]oxi}–8–(1–naftil)–9–(tetrahidro–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 $NaHCO_3$ saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 5% MeOH/CH_2Cl_2) 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).

Etapa g: sulfamato de ((1*S*,3*S*)–3–{[8–(1–naftil)–9H–purin–6–il]oxi}ciclopentil)metilo (compuesto I–152)

[0242] A una solución de ((1*S*,3*S*)–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 CH_3CN (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 (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (0 a 6% MeOH/CH_2Cl_2) para obtener 56,3 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD,

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 {(1*S*,2*S*,4*R*)–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)

Etapa a: 4–{[(1*R*,3*S*,4*S*)–3–{[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}–4–({[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}–6–cloropirimidina

[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 NH_4Cl saturado acuoso y se extrajo con t–BuOMe (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ 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–1H–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 □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–1H–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–1H–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–1H–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).

Etapa e: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-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 hidrofluoruro de piridina (0,953 mL, 0,0106 molar) en gotas. Después de agitar la reacción durante 2 horas, se agregó una cantidad adicional de hidrofluoruro 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 $NaHCO_3$ acuoso y saturado y extraída con EtOAc (4x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/CH_2Cl_2) y luego mediante cromatografía de placa preparativa (EtOAc) para obtener 100 mg (52%) del compuesto del título. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(4-{[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-125)

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

[0248] Se agitó una suspensión de (1*R*,4*S*)-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 (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benziloxi)metil]-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}ciclopentilo

[0249] A una solución agitada de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benziloxi)metil]-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-ciclopentanol (2,04 g, 0,00606 molar) en CH_2Cl_2 (96 mL) se agregó piridina (2,4 mL, 0,030 molar), DMAP (100 mg, 0,001 molar), y cloruro de metanosulfonilo (700 µL, 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).

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

[0250] A una solución de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benziloxi)metil]-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-

ciclopentanol (138,9 mg, 0,0004127 molar) y PPh_3 (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 (Na_2SO_4), 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.

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

[0251] Se agitó una suspensión de ({(1*S*,2*S*,4*R*)-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.

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

[0252] A una solución de (1*R*,2*S*)-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 CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), 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-i l]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-1H-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. ^{1}H NMR (el compuesto existe como una mezcla de rotámeros de ~1:1 mediante ^{1}H 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-1H-inden-1-il amino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-153)

[0256] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 35. ^{1}H NMR (el compuesto existe como una mezcla de rotámeros de ~1:1 mediante ^{1}H 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({6-[(1*S*)-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. ^{1}H 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-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. ^{1}H NMR (D6-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-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. ^{1}H NMR (CD3OD, 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[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(pirimidin-4-iloxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-97)

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

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

Etapa b: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-89)

Etapa a: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-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 ($MgSO_4$), 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.

Etapa b: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(4-clorobenzil)oxi]pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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*-({(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-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-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}-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-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}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-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}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-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}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 hidrofluoruro 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 hidrofluoruro 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 $NaHCO_3$ acuoso y saturado. La mezcla se dividió con $NaHCO_3$ y EtOAc adicional, acuoso y saturado, se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre Na_2SO_4, 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-1H-inden-1-il]-amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}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-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metil)carbamato (34,5 mg, 0,0000628 molar) en CH_2Cl_2 (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/CH_2Cl_2) para obtener 23,8 mg (84%) del compuesto del título como un residuo blanco. ^{1}H NMR (CD3OD, 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-1H-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-45)

Etapa a: 4-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-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.

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

[0268] Se sometió una mezcla de (3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-amina (141,8 mg, 0,0004703 molar), 4-cloro-*N*-[(1S)-2,3-dihidro-1H-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).

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

[0269] A una solución de *N*-[(3a*S*,4*R*,6*S*,6a*R*)-6-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-*N'*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-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).

Etapa d: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

[0270] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 65, etapa d. ^{1}H 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 {(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)amino]ciclopentil}metilo (Compuesto I-47)

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

[0271] A una solución de (1*R*,3*S*,4*S*)-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-dicloropirimidina (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%).

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

[0272] Se calentó una mezcla de *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]-6-cloropirimidin-4-amina (0,114 g, 2,42 mmolar), (1*R*,2*S*)-2-

metoxiindan-1-amina (0,170 g, 1,04 mmolar) y Na_2CO_3 (0,10 g, 0,97 mmolar) a180 °C durante 2 h en un tubo sellado usando un baño de aceite. La reacción es 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).

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

[0273] A una solución de *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}metil)ciclopentil]-*N*'-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4,6-diamina (0,188 g, 0,314 mmolar) en THF (1,70 mL) y H_2O (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).

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

[0274] Se enfrió una solución de {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-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 (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-124)

[0275] El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 34, etapas a-e usando (1*S*)-3,3-dimetilindan-1-amina en la etapa b para obtener el compuesto del título. ^1H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-134)

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

[0276] A una solución de (1*S*)-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 H_2O y extraída con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), 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).

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

[0277] A una solución de (1*R*,3*S*,4*S*)-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*-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-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).

Etapa c: {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(4-cloro-6-{[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-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*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}metil)ciclopentil]-6-cloro-*N'*-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2,4-diamina. LC/MS: R_t = 2,20 min, ES^+ 518, 520 (FA estándar).

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

[0279] A una solución de {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(4-cloro-6-{[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-134)

[0280] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 44, etapa d usando {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(4-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil} metanol. ^1H NMR (CD_3OD, 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-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 (Compuesto I-55)

[0281] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 (etapa e) usando {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(4-{[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol (preparado como en el Ejemplo 26). ^1H NMR (CD_3OD, 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 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-{[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino}-ciclopentil)metilo (Compuesto I-108)

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

[0282] A una solución de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-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 Et_3N (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 CH_2Cl_2 y se purificó mediante cromatografía instantánea (20 a 50% MeOH/ CH_2Cl_2) 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: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]ciclopentano-1,2-diol

[0283] A una solución de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-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 $NaHCO_3$. 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: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-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*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-iodopirimidin-4-amina

[0285] A una solución de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol (1,321 g, 3,38 mmolar) y 1*H*-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 H_2O y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na_2SO_4), 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*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina

[0286] A una solución de *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 Et_3N (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).

Etapa f: ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-{[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino}tetrahidro-3a*H*-ciclopenta [*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

[0287] A una solución de *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 hidrofluoruro 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 Na_2CO_3 acuosa y saturada (15 mL) y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), 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).

Etapa g: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-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 ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-{[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]-amino}tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol. ^1H NMR (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-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 (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}-oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-119)

Etapa a: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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 H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na_2SO_4), 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%).

Etapa 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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]oxi}-6-(1-naftilmetoxi) pirimidina. ^1H NMR (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}-ciclopentil)metilo (Compuesto I-81)

Etapa a: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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.

Etapa b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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).

Etapa c: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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).

Etapa 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. ^{1}H 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-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. ^{1}H 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 {(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 (Compuesto I-96)

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

Etapa b: 4-cloro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]oxi}pirimidina y 4-cloro-6-{[(1*R*,2*S*)-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]oxi}pirimidina y 4-cloro-6-{[(1*R*,2*S*)-1-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-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 Et_2O (10 mL). MeI (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 Et_2O, 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 H_2O y se extrajo con EtOAc (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 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 {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1*R*,2S)-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 descrito en el Ejemplo 51, etapa d usando 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.

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] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(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 (Compuesto I-98)

[0303] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(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 (Compuesto I-77)

[0304] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-fenilpirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-114)

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

[0305] Se purgó un recipiente que contiene 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)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%).

Etapa b: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}metil)ciclopentil]oxi}-6-fenilpirimidina. ^{1}H 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= 7,5Hz, J= 2,3 Hz, 1H); 4,17 (dd, J= 7,3 Hz, J= 2,5Hz, 1H); 3,30 (q, J= 3,3Hz, J= 1,6Hz, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-benzilpirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-132)

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

[0307] A una solución de 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}metil)ciclopentil]oxi}-6-cloropirimidina (0,264 g, 0,559 mmolar) y acetilacetonato 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 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%).

Etapa b: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}methil)ciclopentil]oxi}pirimidina. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-{[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}-ciclopentil)metilo (Compuesto I-86)

Etapa a: ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-{[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}tetrahidro-3a*H*-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 ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-{[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino}-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol.

Etapa b: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-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 ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-{[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}-tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 [(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)

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

[0311] Se calentó una solución de (1*R*,3*R*,5*S*)-6-oxabiciclo[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%).

Etapa b: 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

[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.

Etapa 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 CH_2CL_2 (10 mL) y H_2O (20 mL), luego se agitó durante 10 m. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2CL_2, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), 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).

Etapa 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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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-[(1S)-2,3-dihidro-1H-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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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-[{6-[(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*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-*N*-metilpirimidin-4-amina

[0316] A una solución mezclada de *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 $MgSO_4$, 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 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: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-cloropirimidin-4-il)(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol

[0317] A una solución agitada de *N*-[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 $MgSO_4$, 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 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: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[{6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}-(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol

[0318] Se pesó {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(6-cloropirimidin-4-il)(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 (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 {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[{6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[{6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-106)

[0320] A una solución agitada de sulfamato de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[{6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-

inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 %). ^{1}H-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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-113)

Etapa a: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-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: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-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: [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({2-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-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 [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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 %) ^{1}H-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 = 4,21min, ES^+ 454.2 (FA largo).

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

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

[0326] 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentil]-oxi}-6-cloro-5-fluoropirimidina (260 mg, 0,53 mmolar), (1*R*,2*S*)-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 NH4Cl 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: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(5-fluoro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}-5-fluoro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina en la etapa c. LC / MS : R_t = 2,60 min, ES^+ 504,5 (FA estándar).

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

[0328] A una solución agitada de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(5-fluoro-6-{[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-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 $NaHCO_3$ 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 %). ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-71)

Etapa a: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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), (1*R*,3*S*,4*S*)-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).

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

[0330] Una mezcla de *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}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 %). ^{1}H-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 = 7,53min, ES^+ 466,2 (FA Largo).

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

Etapa a: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-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: ((3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-{[6-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

[0334] A una solución agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-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 solución de $NaHCO_3$ 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 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-65)

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

[0336] Se agitó una suspensión de (1R,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]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)silil] 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)silil]oxi}-4-(hidroximetil)ciclopentil metanosulfonato

[0338] Una suspensión de (1S,3S,4S)-3-[(benziloxi)metil]-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]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%).

Etapa 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 Et_2O (3x), secada (Na_2SO_4), filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (10 a 25% etil acetato/hexano) para obtener 211 mg (53,7%).

Etapa 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 través de un celite con DCM. El filtrado se concentró para obtener 167 mg (87,5%) del compuesto del título.

Etapa 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%).

Etapa 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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1*S*,2*S*)-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. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-147)

[0344] El compuesto del título se prepara de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 46 etapas a-d utilizando (1R)-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. ^{1}H NMR (CD_3OD 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-(1R,2S)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronafthalen-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): ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]ciclopentil}metilo (Compuesto I-143): ^{1}H 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*R*)-2-(benziloxi)ciclopentil]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-85)

[0346] Se preparó el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, etapas a-c utilizando (1*R*,2*R*)-(+)-2-benziloxiciclopentilamina y en el Ejemplo 65, etapa d. ^{1}H-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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*,2*S*)-2-(benziloxi)ciclopentil]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}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 (1*S*,2*S*)-(+)-2-benziloxiciclopentilamina y en el Ejemplo 65, etapa d. ^{1}H-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 ((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)

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

[0348] A una solución mezclada de *rel*-(2a*R*,7b*R*)-1,2a,3,7b-tetrahidro-2*H*-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 $NaHCO_3$ saturada y solución salina. Luego de secarla sobre $MgSO_4$, la suspension 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. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) 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).

Etapa 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*-(2a*R*,7b*R*)-2-oxo-2,2a,3,7b-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 tuo 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.

Etapa 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 $MgSO_4$, 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).

Etapa 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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-53)

Etapa 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.

Etapa 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-hidroxiciclopentil)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. ^{1}H-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-1H-inden-1-il]amino}piridin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-35)

Etapa 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 extractó dos veces con éter y se evaporó la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (0 a 10% MeOH/CH_2Cl_2) 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 dissolver 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 ($MgSO_4$), filtró, y concentró. El residuo fue filtrado a través de un tapón de sílice con CH_2Cl_2 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 volúmen 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: (2*R*)-2-{[(1*S*)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-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 $NaHCO_3$ 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 CH_2Cl_2 y la solución $NaHCO_3$ 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.

Etapa e: (1*S*)-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 (2*R*)-2-{[(1*S*)-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 CH_2Cl_2 (500 mL,), se filtró y enjuagó la mezcla con CH_2Cl_2. Se juntaron los filtrados, se separó la fase orgánica y el extraído orgánico con CH_2Cl_2 (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.

Etapa f: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclo pentil]oxi}-*N*-[(1*S*)-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)-(1*Z*)-1-fenilprop-1-en-2,3-diil]palladium(2+) (3,4 mg, 0,0000052 molar) *tert*-butóxido de potasio (32,0 mg, 0,000286 molar) en una atmósfera de Argón se añadió 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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 (1*S*)-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%).

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

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

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

[0361] A una solución de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(2-{[(1*S*)-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 Et_3N. 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.

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

[0362] Una solución de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-[(2-{[(1*S*)-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. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 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: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi}ciclopentil)-metil sulfamato (Compuesto I-109)

Etapa 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% NH_3 en agua a pH ~5. La solución se extrajo con 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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}-3-nitropiridin-2-amina

[0364] A una solución de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentanol (0,782 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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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 suspension 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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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: ((1*S*,2*S*,4*R*)-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 34, etapa c.

Etapa 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-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 Na_2CO_3, y se extrajo mediante CH_2Cl_2 (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 (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-cloro-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-56)

Etapa a: *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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; Sjoe, 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.

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

[0370] *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-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 añadió 2 ml Et_3N 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.

Etapa c: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-cloro-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-56)

[0371] El compuesto del título se preparó de forma análoga a la del Ejemplo 77, etapa d-f. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amino]piridin-4il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-94)

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

[0373] A una solución de (1*R*,3*S*,4*S*)-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 (Na_2SO_4), 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.

Etapa b: 4-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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)-(1*Z*)-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-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-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.

Etapa c: sulfamato de [(1S,2S,4*R*)-4-({2-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amino]piridin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-94)

[0375] El compuesto del títutlo se prepare de forma análoga a la del Ejemplo 76, etapas g-i. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 7,75 (d, 1H, J = 6,0 Hz), 7,27-7,13 (m, 3H), 6,16 (dd, 1H, J = 6,3Hz, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}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 quiral (Chiralcel OD 20x250, eluyente 88/12/0,2% hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}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). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-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). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-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). ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxiciclopentil]metilo (I-33)

Etapa a: 2-Cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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*-Diisporopiletilamina (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).

Etapa b: *N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina

[0381] 2-Cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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 conversion 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).

Etapa c: (4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{6-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}-metil)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol

[0382] *N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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*-butil 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 (1a*S*, 1b*R*, 5a*S*, 6a*S*)-3-(4-metoxifenil)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).

Etapa d: *O*-[(4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}-metil)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-il] *O*-fenil tiocarbonato

[0383] (4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{6-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-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 clorotionocarbonato (.204 mL, 1,47 mmolar). La mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se concentró en 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 pre-tratada 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).

Etapa e: *N*-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-{[(4a*S*,6*S*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]metil}pirimidin-4-amina

[0384] *O*-[(4a*S*,6*S*,7*S*,7a*R*)-6-{[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-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*-butiltino (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).

Etapa f: (1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

[0385] Se disolvieron *N*-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-6-{[(4a*S*,6*S*,7a*S*)-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).

Etapa g: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-146)

Etapa 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 vacio 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).

Etapa b: 2-{4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etil)-1*H*-isoindola-1,3(2*H*)-diona

[0389] 2-{4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina

[0390] Se suspendió 2-(2-{4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etil)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-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 conversion 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*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6,7-dihidro-5*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

[0391] Se disolvieron 5-(2-aminoetil)-6-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-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 conversion 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-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentenil-*N*-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-il]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-4-amina

[0392] Se disolvió *N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-6,7-dihidro-5*H*-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. (1*S*,3*S*,4*S*)-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 H_2O para 3min.)

Etapa g: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5,6-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[2-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-ilcarbonil)piridina-4-il}amino}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-145)

[0394] ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]carbonil}piridina-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metilo (Compuesto I-144)

[0395] ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(3-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-60)

Etapa 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%).

Etapa b: 6-cloro-8-(3-clorophenil)-9*H*-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).

Etapa c: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]-8-(3-clorofenil)-9*H*-purin-6-amina

[0398] Se sometió a microondas 6-cloro-8-(3-clorofenil)-9*H*-purina (155 mg, 0,58 mmol), (1*R*,3*S*,4*S*)-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.

Etapa d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{[8-(3-clorofenil)-9*H*-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)

Etapa 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. ^{1}H-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,6-dimetoxifenil)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-93)

[0401] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 (Etapas a-e) utilizando ácido 2,6-dimetoxibenzoic. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({8-[2-(trifluorometil)fenil]-9*H*-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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(2-fenoxifenil)-9*H*-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. ^{1}H-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(1-naftil)-9*H*-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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-dibenzo[*b*,*d*]furan-4-il-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-Bifenil-3-il-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}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. ^{1}H-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-9*H*-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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(1-naftil)-9*H*-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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-bifenil-2-il-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}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. ^{1}H-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)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. ^{1}H-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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-9*H*-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]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. ^{1}H-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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(3-metoxifenil)-9*H*-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. ^{1}H-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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-benzil-9*H*-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. ^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD) 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-9*H*-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. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[2-(dimetilamino)fenil]-9*H*-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. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9*H*-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. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[2-(benziloxi)fenil]-9*H*-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]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. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-ciclohexil-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-*tert*-butil-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}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. ^{1}H NMR (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(4-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-111)

Etapa a: 6-cloro-8-(4-clorofenil)-9*H*-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).

Etapa b: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(4-clorofenil)-9*H*-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. ^{1}H 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(8-fenil-9*H*-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. ^{1}H 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({8-[2-(trifluorometoxi)phenil]-9*H*-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. ^{1}H 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), 35 (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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(2-metoxifenil)-9*H*-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. ^{1}H 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).

Ejemplo 113: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[6-(1-naftil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il]-amino}ciclopentil)metilo (Compuesto I-74)

Etapa a: 4-cloro-6-(1-naftil)-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

[0425] A una solución agitada de *N*,*N*-diisopropilamina (265 □L, 1,89 mmolar) en THF (3.00 mL) se agregó gota a gota 1,60 M *n*-butillitio 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 agota a esta mezcla una solución de 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[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 amarrilla 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 $MgSO_4$, filtró, y evaporó al vacío. Se purificó el residuo vía cromatografia en columna de silica 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).

Etapa b: 4-cloro-6-(1-naftil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

[0426] A una solución de 4-cloro-6-(1-naftil)-7-(fenilsulfonil)-7*H*-pirrolo[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 NH_4Cl saturada (80,0 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, secaron con $MgSO_4$, filtradas, y evaporadas al vacío. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de etanol, y la suspensión se filtro a través de un filtro con almohadilla de vidrio. Se secó el sólido blanco a alto para producir el compuesto del título (141 mg, 65 %).

Etapa c: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[6-(1-naftil)-7*H*-pirrolo[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). ^{1}H-RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 8,31-8,25 (m, 1H), 8,16 (s, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(6-fenil-7*H*-pirrolo[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. ^{1}H 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7*H*-purin-6-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)metilo (Compuesto I-73)

Etapa a: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9*H*-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 (1*R*,3*S*,4*S*)-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-(tetrahidropiranil)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%).

Etapa b: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}-8-iodo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9*H*-purina

[0430] A una solución de 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}metil)ciclopentil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9*H*-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 $NaHSO_3$ aquoso saturado y la mezcla se extrajo con DCM (3x), lavó con agua, salmuera, secó con (Na_2SO_4), filtró y concentró. Se purificó 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.

Etapa c: 4-[6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9*H*-purin-8-il]-7-cloroquinolina

[0431] A una solución de 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi}metil)ciclopentil]oxi}-8-iodo-9-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-9*H*-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 (Na_2SO_4), filtró y concentró. El residuo se purificó por cromtatografía 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.

Etapa d: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7*H*-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). ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(1H-indol-3-il)-7*H*-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 estér pinacol de ácido 1-(fenilsulfonil)indol-3-borónico. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7*H*-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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(1-bencil-1H-pirazol-4-yl)-7*H*-purin-6-il]oxi}-2-hidroxiciclopentil)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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(8-isoquinolin-4-il-7*H*-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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7*H*-purin-6-il]-oxi}ciclopentil)metilo (Compuesto I-139)

Etapa 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(dibencilidenaceton)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 (Na_2SO_4), 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.; Maddaluno, J.; Lasne, M-C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8893-8902.

Etapa 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 (Na_2SO_4), 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.

Etapa c: Sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7*H*-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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7*H*-purin-6-il}-oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-136)

Etapa a: 6-{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]oxi}-8-[(3-metilfenil)sulfanil]-9*H*-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-(tetrahidro-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 (Na_2SO_4), 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7*H*-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) ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfonil]-9*H*-purin-6-il}-oxi)ciclopentil]metilo (Compuesto I-101)

[0442] A una solución de sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-9*H*-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 calento 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 (Na_2SO_4), 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. ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(9-bencil-9*H*-purin-6-yl)oxi]-2-hidroxiciclopentil}-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 CH_2Cl_2 y lavó con $NaHCO_3$ 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 reación 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 (Na_2SO_4), 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).

Etapa c: Sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(9-bencil-9*H*-purin-6-il)oxi]-2-hidroxiciclopentil}-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 (CD_3OD, 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 ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-7*H*-purin-6-il]-amino}-2-hidroxiciclopentil)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 (CD_3OD, 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 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[(8-quinolin-8-il-7*H*-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 [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(benciloxi)fenil]-7*H*-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metilo (Compuesto I-102)

[0448] El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 usando el ácido carboxílico apropiado. ^{1}H 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-hidroxiciclopentil)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). ^{1}H RMN (CD_3OD, 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 CH_2Cl_2 (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 (Na_2SO_4), 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 Et_2O (3x), lavó con agua, salmuera, secó con (Na_2SO_4), 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 [((1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclopentil)-metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano (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 durnte la noche. Se purgó la reacción con nitrógeno y se filtró la mezcla a través de celite con EtOAc. El filtrado se

Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-022669- -00000-0000
Fecha: 2009-03-05 14:15:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 279

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	( )
- Descripción de la invención	(X)	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	( )

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: Sandra Rodriguez

Fecha: 2009-03-09