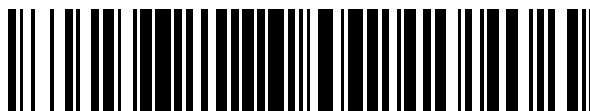


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 803**

51 Int. Cl.:
C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06734691 .6**
96 Fecha de presentación: **02.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1848718**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2007**

54 Título: **Inhibidores de las enzimas activadoras E1**

30 Prioridad:
04.02.2005 US 650433 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

73 Titular/es:
MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 LANDSDOWNE STREET
CAMBRIDGE, MA 02139, US

72 Inventor/es:
CRITCHLEY, STEPHEN;
GANT, THOMAS, G.;
LANGSTON, STEVEN, P.;
OLHAVA, EDWARD, J. y
PELUSO, STEPHANE

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 803 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de las enzimas activadoras E1.

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad frente a la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos 60/650,433 presentada el 4 de febrero de 2005, cuyo contenido se incorpora por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de diversos trastornos, particularmente trastornos de proliferación celular, inclusive distintos tipos de cáncer, y trastornos inflamatorios. En particular, la invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de las enzimas activadoras de tipo E1.

10 Antecedentes de la invención

15 La modificación post-traducciona de las proteínas por las moléculas similares a la ubiquitina (ubl) es un proceso regulador importante dentro de las células, que desempeña papeles claves en el control de muchos procesos biológicos que incluyen la división celular, la señalización celular y la respuesta inmunitaria. Las ubl son proteínas pequeñas unidas covalentemente a una lisina en la proteína diana a través de una unión isopéptica con una glicina C-terminal de la ubl. La molécula similar a la ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína diana y puede afectar propiedades como las interacciones proteína-proteína, la actividad enzimática, la estabilidad y la localización celular de la diana.

20 La ubiquitina y otras ubl son activadas por una enzima específica E1 que cataliza la formación de un producto intermedio acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula ubl activada se transfiere después al residuo de cisteína catalítico dentro de la enzima E1 a través de la formación de un enlace de tioéster intermedio. El producto intermedio E1-ubl y una E2 asociada, producen un intercambio de tioéster donde la ubl se transfiere al sitio activo cisteína de la E2. Después la ubl se conjuga con la proteína diana, o bien directamente o conjuntamente con una ligasa E3, a través de la formación de un enlace isopeptídico con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína diana.

25 La consecuencia biológica de la modificación por ubl depende de la diana en cuestión. La ubiquitina es la mejor caracterizada de las ubl y una consecuencia de la modificación por ubiquitinación es la degradación de las proteínas poliubiquitinadas por el proteasoma 26S. La ubiquitina se conjuga a sus proteínas diana a través de una cascada enzimática que involucra a su enzima activadora E1 específica, Uba1 (enzima activadora de ubiquitina, UAE), una enzima de conjugación de la familia de las E2, y una ubiquitina ligasa de las clases RING o HECT de las E3. Véase, Huang et al., *Oncogene*.23:1958-71 (2004). La especificidad por la diana es controlada por la combinación particular de proteínas E2 y E3; en la actualidad se conocen >40 E2 y >100 E3. Además de la ubiquitina, existen al menos 10 proteínas similares a la ubiquitina, que se cree que cada una es activada por una enzima activadora E1 específica y procesada a través de rutas de conjugación de fase posterior similares pero distintas. Otras ubl para las cuales se han identificado enzimas activadoras E1 incluyen Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) y la familia SUMO (Aos1-Uba2).

30 La ubl Nedd8 es activada por el heterodímero Nedd8-enzima activadora (APPBP1-Uba3) (NAE) y es transferida a una única E2 (Ubc12), lo que resulte en último término en la unión a proteínas diana. La función de la nedilación es la activación de las ubiquitina ligasas basadas en culina implicadas en la ubiquitinación y por consiguiente en el recambio de muchos ciclos celulares y proteínas de señalización celular, incluidas p27 y I- κ B. Véase Pan et al., *Oncogene*. 23:1985-97, (2004). La ubl SUMO es activada por el heterodímero sumo-enzima activadora (Aos1-Uba2) (SAE) y es transferida a una única E2 (Ubc9), seguido de la coordinación con múltiples ligasas E3, lo que resulta en último término en la sumoilación de las proteínas diana. La modificación por sumo puede afectar la localización celular de las proteínas diana y las proteínas modificadas por los integrantes de la familia SUMO están involucradas en el transporte nuclear, la transducción de la señal y la respuesta al estrés. Véase Seeler y Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol*. 4:690-9, (2003). La función de la sumoilación incluye la activación de las vías de señalización celular (por ej., señalización por citocina, WNT, factor de crecimiento y hormona esteroidea) implicadas en la regulación de la transcripción; así como las vías implicadas en el control de la integridad genómica (p. ej., la replicación del ADN, la respuesta al daño del ADN, la recombinación y la reparación). Véase Muller et al, *Oncogene*. 23:1998-2006, (2004). Existen otras ubl (p. ej., ISG15, FAT10, Apg12p) cuyas funciones biológicas están todavía en investigación.

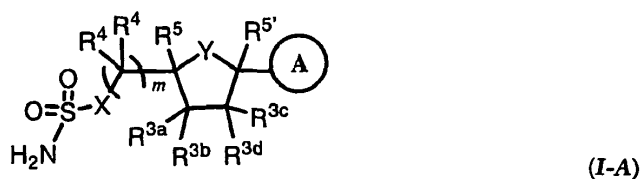
45 Una vía particular de importancia que es regulada a través de las actividades de la enzima activadora E1 es la vía de ubiquitina-proteasoma (UPP). Como se trató antes, las enzima UAE y NAE regulan la UPP en dos pasos diferentes en la cascada de ubiquitina. UAE activa la ubiquitina en el primer paso de la cascada, en tanto NAE, a través de la activación de Nedd8, es responsable por la activación de las ligasas basadas en culina, las cuales a su vez son necesarias para la transferencia final de la ubiquitina a ciertas proteínas diana. Una vía UPP funcional es necesaria para el mantenimiento normal de la célula. La UPP tiene un papel fundamental en el recambio de muchas proteínas

reguladoras clave implicadas en la transcripción, el progreso del ciclo celular y la apoptosis, todas las cuales son importantes en estados patológicos, incluidas las células tumorales. Véase, e.g., King et al., Science 274:1652-1659 (1996); Vorhees et al., Clin. Cancer Res., 9: 6316-6325 (2003); y Adams et al., Nat. Rev. Cancer, 4: 349-360 (2004). Las células en proliferación son particularmente sensibles a la inhibición de la UPP. Véase, Drexler, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 94: 855-860 (1977). El papel de la vía UPP en la oncogenia ha conducido a la investigación de la inhibición del proteasoma como una posible terapia anticancerígena. Por ejemplo, la modulación de la vía UPP mediante inhibición del proteasoma 26S por VELCADE® (bortezomib) ha demostrado ser un tratamiento eficaz en ciertos tipos de cáncer y está aprobado para el tratamiento de recidiva de mieloma múltiple y mieloma múltiple resistente. Los ejemplos de proteínas cuyos niveles son controlados por ubiquitina ligasas basadas en culina que están en un paso posterior de la actividad de NAE y UAE incluyen el inhibidor de las CDK, p27^{Kip1}, y el inhibidor de NFκB, IκB. Véase, Podust et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 97: 4579-4584, (2000), y Read et al., Mol. Cell Biol., 20: 2326-2333, (2000). Se espera que la inhibición de la degradación de p27 bloquee la evolución de las células a través de las fases G1 y S del ciclo celular. Interferir con la degradación de IκB debería evitar la localización nuclear de NF-κB, la transcripción de diversos genes dependientes de NF-κB asociados con el fenotipo maligno y la resistencia a las terapias citotóxicas estándar. Además, NF-κB desempeña un papel fundamental en la expresión de varios mediadores proinflamatorios, lo que implica un papel de dichos inhibidores en enfermedades inflamatorias. Por otra parte, la inhibición de UPP ha sido implicada como una diana útil para otros tratamientos, como de trastornos inflamatorios, que incluyen por ejemplo artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis y lesión por reperfusión; trastornos neurodegenerativos, como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos por expansión de trinucleótidos repetidos; dolor neuropático; trastornos isquémicos por ejemplo accidente cardiovascular, infarto, trastornos renales y caquexia. Véase, p. ej., Elliott y Ross, Am J Clin Pathol. 116:637-46 (2001); Elliott et al., J Mol Med. 81:235-45 (2003); Tarlac y Storey, J. Neurosci. Res. 74: 406-416 (2003); Mori et al., Neuropath. Appl. Neurobiol., 31: 53-61 (2005); Manning, Curr Pain Headache Rep. 8: 192-8 (2004); Dawson y Dawson, Science 302: 819-822 (2003); Kukan, J Physiol Phannacol. 55: 3-15 (2004); Wojcik y DiNapoli, Stroke. 35:1506-18 (2004); Lazarus et al., Am J Physiol. 27:E332-41 (1999).

Apuntar a las enzimas activadoras E1 proporciona una oportunidad única de interferir con diversas vías bioquímicas importantes para mantener la integridad de la división celular y la señalización celular. Las enzimas activadoras E1 actúan en el primer paso de las vías de conjugación de ubl; por lo tanto la inhibición de una enzima activadora E1 modulará específicamente las consecuencias biológicas en fases posteriores de la modificación por ubl. Como tal, la inhibición de esas enzimas activadoras, y la inhibición resultante de los efectos posteriores de la conjugación de ubl, representa un método de interferencia con la integridad de la división celular, la señalización celular y varios aspectos de la fisiología celular que son importantes para los mecanismos de las enfermedades. Por consiguiente, las enzimas E1 como UAE NAE y SAE, como reguladores de diversas funciones celulares, son dianas terapéuticas potencialmente importantes para la identificación de nuevos métodos para el tratamiento de enfermedades y trastornos.

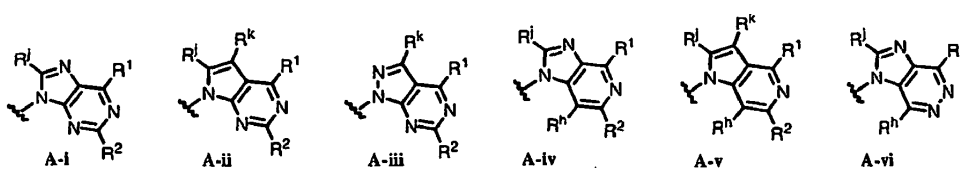
Descripción de la invención

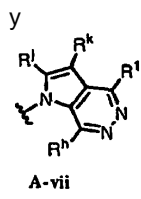
Esta invención proporciona compuestos que son inhibidores eficaces de las enzimas activadoras E1, particularmente de NAE. Los compuestos son útiles para inhibir la actividad de E1 in vitro e in vivo, y son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, particularmente cánceres y otros trastornos asociados con la actividad de E1. Los compuestos de la invención tienen la fórmula general I-A:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:





donde un átomo de nitrógeno del anillo A está opcionalmente oxidado;

X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-;

5 Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;

cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -5-(C₁₋₄ alifático), o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

10 R^m es hidrógeno, fluoro, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, y Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, o R^m y Rⁿ juntos forman = O o = C(R⁵)₂;

R¹ es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SH, -SCH₃, -S-R¹⁰, -OH, -OCH₃, o -O-R¹¹;

R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

15 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático, o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); o R^{3a} y R^{3c} juntos forman un enlace;

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

20 R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); o R^a y R^c juntos forman un enlace;

R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

25 cada R⁴ es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R⁴, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴ junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; o dos R⁴ juntos forman = O;

R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R⁵ junto con un R⁴ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

30 R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

R⁷ es un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

R⁹ es -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b}, -R^{12c} o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

35 R¹⁰ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

R¹¹ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

40 R^{4x} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido;

R^{4y} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o

5 R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente entre N, O y S;

cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o un arilo C₆₋₁₀ o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo opcionalmente sustituido;

10 V es -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(NR¹³) = N-, -C(=N(R¹³)-N(R¹³)-), -C(OR¹¹) = N-, -CON(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)S(O)-, -N(R¹³)SO₂-N(R¹³)-, -N(R¹³)CO₂-, -SO₂N(R¹³)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-N(R¹³)-;

Z es una cadena C₁₋₆ alquilenos opcionalmente sustituida, donde la cadena alquilenos está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-;

15 R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;

R^{12b} es halo, -NO₂, -CN, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂ o -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴

20 R^{12c} es -NO₂, -CN, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂;

cada R¹³ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

25 cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

cada R¹⁵ es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;

30 cada R¹⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R¹⁶ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

cada R²¹ es independientemente un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; y m es 1,2 o 3,

35 Los compuestos de la invención incluyen los descritos en general más arriba y se definen e ilustran en mayor profundidad mediante la descripción y los ejemplos detallados de este documento.

40 Según se usa en este documento, la expresión "E1", "enzima E1" o "enzima activadora E1" se refiere a cualquiera de una familia de enzimas activadoras dependientes de ATP relacionadas, que participan en la activación o promoción de la conjugación de ubiquitina o moléculas similares a ubiquitina (colectivamente "ubl") con moléculas diana. Las enzimas activadoras E1 actúan a través de la adenilación/formación intermedia de tioéster para transferir la ubl adecuada a la enzima de conjugación E2 respectiva a través de una reacción de transtiolación. La ubl-E2 activada resultante promueve en último término la conjugación de la ubl a una proteína diana. Diversas proteínas celulares que juegan un papel en la señalización celular, el ciclo celular y el recambio de proteínas, son sustratos para la conjugación de la ubl, que es regulada a través de las enzimas activadoras E1 (por ej., NAE, UAE y SAE). A menos que el contexto indique algo diferente, la expresión "enzima E1" se refiere a cualquier enzima activadora E1, incluidas, pero no exclusivamente, la enzima activadora de nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), la enzima activadora de ubiquitina (UAE (Uba1)), la enzima activadora de sumo (SAE (Aos1/Uba2)), o la enzima activadora de ISG15 (Ube1L), preferentemente NAE, SAE o UAE humanas, y más preferentemente NAE.

50 La expresión "inhibidor de enzima E1" o "inhibidor de la enzima E1" se usa para dar a entender un compuesto que tiene una estructura como la definida en este documento, que es capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. Inhibir la actividad enzimática de E1 significa reducir la capacidad de una enzima E1 para activar la conjugación de moléculas similares a ubiquitina (ubl) con un sustrato peptídico o proteico (por ejemplo,

ubiquitinación, nedilación, sumoilación). En diversas realizaciones, dicha reducción de la actividad de la enzima E1 es al menos de alrededor de 50%, al menos de alrededor de 75%, al menos de alrededor de 90%, al menos de alrededor de 95% o al menos de alrededor de 99%. En diversas realizaciones, la concentración de inhibidor de la enzima E1 necesaria para reducir la actividad enzimática de E1 es menor de alrededor de 1 μ M, menor de alrededor de 500 nM, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM o menor de alrededor de 10 nM.

En algunas realizaciones, dicha inhibición es selectiva, es decir, el inhibidor de la enzima E1 reduce la capacidad de una o más enzimas E1 (p. ej., NAE, UAE o SAE) para promover la conjugación de ubl a un sustrato peptídico o proteico a una concentración menor que la concentración de inhibidor necesaria para producir otro efecto biológico que no esté relacionado. En algunas de dichas realizaciones, el inhibidor de la enzima E1 reduce la actividad de una enzima E1 a una concentración menor que la concentración de inhibidor necesaria para reducir la actividad enzimática de una enzima E1 diferente. En otras realizaciones, el inhibidor de la enzima E1 también reduce la actividad enzimática de otra enzima E1, preferentemente de una que esté implicada en la regulación de vías involucradas en el cáncer (p. ej., NAE y UAE).

El término "alrededor" se usa en este documento con el significado de aproximadamente, en el entorno de, más o menos, o casi. Cuando el término "alrededor" se usa junto con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites hacia arriba y hacia abajo de los valores numéricos indicados. En general, el término "alrededor" se usa en este documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido en un 10%.

El término "alifático", según se usa en este documento significa hidrocarburos C₁-C₁₂ de cadena lineal, ramificada o cíclica, completamente saturados, o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenoilo o alquinoilo, lineales, ramificados o cíclicos, sustituidos o sin sustituir, y sus híbridos como cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)alquilo o (cicloalquil)alquenoilo. En diversas realizaciones, el grupo alifático tiene de uno a diez, uno a ocho, uno a seis, uno a cuatro, o uno, dos o tres carbonos.

Los términos "alquilo", "alquenoilo" y "alquinoilo", utilizados solos o como parte de un residuo mayor, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono. A los efectos de la presente invención, el término "alquilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula es un átomo de carbono saturado. Sin embargo, un grupo alquilo puede incluir insaturación en otros átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquilo incluyen, pero no exclusivamente, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo y hexilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

A los efectos de la presente invención, el término "alquenoilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenoilo incluyen, pero no exclusivamente, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentilo y 1-hexenilo.

A los efectos de la presente invención, el término "alquinoilo" se usará cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinoilo incluyen, pero no exclusivamente, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

El término "cicloalifático", utilizado solo o como parte de un residuo mayor, se refiere a un sistema de anillo alifático cíclico, saturado o parcialmente insaturado, que tiene de 3 a alrededor de 14 átomos, donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, cicloootenilo y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico, unido por puente o fusionado, que tiene 6-12, 6-10 o 6-8 átomos de carbono en el anillo, donde cualquier anillo individual del sistema de anillo bicíclico tiene 3-8 átomos.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 átomos o no aromático de 3 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están fusionados a uno o más anillos arilo, heteroarilo o heterociclilo. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinoxalino, decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.

Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenoilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenoilo o alcoxi, según el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Según se usa en este documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en el que el halógeno es flúor.

Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o como parte de un residuo mayor, p. ej., "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a un hidrocarburo C₆ a C₁₄ aromático, que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo arilo es un grupo C₆₋₁₀ arilo. Los grupos arilo

incluyen, pero no exclusivamente, fenilo, naftilo y antraceno. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 átomos o no aromático de 4 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, el término "arilo", según se usa en este documento, incluye grupos en los cuales un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas de anillo fusionados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 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" se puede usar de manera intercambiable con los términos "grupo arilo", "residuo arilo" y "anillo arilo".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está de manera independiente opcionalmente sustituido. Preferentemente, el grupo aralquilo es un C₆₋₁₀ aril(C₁₋₆)alquilo, incluidos, pero no exclusivamente, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" "heteroar-", utilizados solos o como parte de un residuo mayor, p. ej., heteroaralquilo o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos en el anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico; y que tienen además de 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. Por lo tanto, cuando se usa en referencia a un átomo de un anillo heteroarilo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno oxidado (como en el N-óxido de piridina). Ciertos átomos de nitrógeno de grupos heteroarilo de 5 átomos también son sustituibles, como se define más adelante. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no exclusivamente, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heteroarilo, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 átomos o no aromático de 4 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", según se usan en este documento, también incluyen grupos en los cuales un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3-(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo" o "grupo heteroarilo", cualquiera de dichos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, donde las porciones alquilo y heteroarilo están de manera independiente opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillo aromático" se refieren a un grupo mono, bi o tricíclico, opcionalmente sustituido, que tiene 0-6, preferentemente 0-4 heteroátomos en el anillo y que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en un arreglo cíclico. Por lo tanto, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillo aromático" abarcan tanto a los grupos arilo como heteroarilo.

Según se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan de manera intercambiable y se refieren a un residuo heterocíclico estable monocíclico de 3 a 7 átomos, o a un residuo heterocíclico bicíclico, fusionado de 7 a 10 átomos o unido por puente de 6 a 10 átomos, que puede ser saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferentemente uno a cuatro, heteroátomos, como los definidos antes. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo heterociclilo que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4- dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, pero no exclusivamente, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado, opcionalmente sustituido, aromático de 5 a 6 átomos o no aromático de 3

a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Por lo tanto, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterociclilo", "grupo heterocíclico", "residuo heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan en este documento de manera intercambiable, e incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclilo está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3H-indolilo, 5 cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, donde las porciones alquilo y heterociclilo están de manera independiente opcionalmente sustituidas.

Según se usa en este documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un residuo de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace entre los átomos del anillo. La expresión "parcialmente insaturado" pretende abarcar los anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no tiene la intención de incluir los residuos arilo o heteroarilo, según se los definió en este documento.

La expresión "grupo enlazador" o "enlazador" significa un residuo orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores contienen habitualmente un átomo como oxígeno o azufre, una unidad como -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos como una cadena alqueno. La masa molecular de un enlazador está habitualmente en el rango de alrededor de 14 a 200, preferentemente en el rango de 14 a 96 con una longitud de hasta alrededor de seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena C₁₋₆ alqueno que está opcionalmente sustituida.

El término "alqueno" hace referencia a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alqueno" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, donde n es un número entero positivo, preferentemente entre uno y seis, entre uno y cuatro, entre uno y tres, entre uno y dos o entre dos y tres. Una cadena alqueno sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido. Una cadena alqueno también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

Una cadena alqueno también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena alqueno está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metileno interna es reemplazada por el grupo funcional. Los ejemplos de "grupo funcionales interruptores" 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)CO₂-, -C(O)N(R*)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R*)-, -C(NR*) = N-, -C(OR*) = N-, -N(R*)-N(R*)- o -N(R*)S(O)₂-. Cada R*, es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, opcionalmente sustituido, o dos R* en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo, aromático o no aromático, de cinco a ocho átomos, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S. Cada R* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido.

Los ejemplos de cadenas C₃₋₆ alqueno que han sido "interrumpidas" con -O- incluyen -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂- y -(CH₂)₄O(CH₂)-. Otros ejemplos de cadenas alqueno que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen -CH₂GCH₂-, -CH₂G(CH₂)₂-, -CH₂G(CH₂)₃-, -CH₂G(CH₂)₄-, -(CH₂)₂GCH₂-, -(CH₂)₂G(CH₂)₂-(CH₂)₂G(CH₂)₃-, -(CH₂)₃G(CH₂)-, -(CH₂)₃G(CH₂)₂- y -(CH₂)₄G(CH₂)-, donde G es uno de los grupo funcionales "interruptores" enumerados antes.

A efectos de clarificar, todo los grupos bivalentes descritos en este documento, incluidos, por ejemplo, los enlazadores de cadenas alqueno descritos precedentemente y las variables V y Z, están destinados a ser leídos de izquierda a derecha, con una correspondiente lectura de izquierda a derecha de la fórmula o la estructura en la cual aparece la variable.

Un experto comprenderá que cuando una cadena alqueno que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no son suficientemente estables para el uso farmacéutico. Sólo los compuestos estables o químicamente factibles están comprendidos por el alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente factible es aquel en que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se lo mantiene a una temperatura entre alrededor de -80 °C y alrededor de +40 °C, preferentemente entre alrededor del -20 °C y alrededor de +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad durante el tiempo suficiente para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

El término "sustituido", según se usa en este documento, significa que un radical hidrógeno del residuo designado es reemplazado por el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución produzca un compuesto estable o químicamente factible. El término "sustituible" cuando se usa en referencia a un átomo designado, significa que unido al átomo hay un radical hidrógeno que puede ser reemplazado por el radical de un sustituyente adecuado.

La frase "uno o más sustituyentes", según se usa en este documento, se refiere a un número de sustituyentes comprendido entre uno y el máximo número de sustituyentes posibles basándose en el número de sitios de enlace disponibles, siempre que se cumplan las condiciones de estabilidad y factibilidad química mencionadas precedentemente. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Según se usa en este documento, la expresión "seleccionado independientemente" significa que se pueden seleccionar los mismos valores o valores diferentes para las múltiples instancias de una variable dada, en un único compuesto.

Un grupo arilo (que incluye el residuo arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y análogos) o heteroarilo (que incluye el residuo heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y análogos) puede contener uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, donde R° es un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido, y R* y R* son los definidos antes, o dos sustituyentes adyacentes junto con los átomos intervinientes, forman un anillo insaturado o parcialmente saturado de 5 a 6 átomos, que tiene 0-3 átomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, pero no exclusivamente, los enumerados antes para el carbono insaturado 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-NHCO₂R°, = N-NHSO₂R° o = N-R*, donde cada R* y R° es según se los definió antes. A efectos de clarificar, la expresión "alifático sustituido" se refiere a un grupo alifático que tiene al menos un sustituyente no alifático.

Los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico incluyen -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR*SO₂R*; donde cada R* es según se lo definió antes.

Resultará evidente para los expertos en el área que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas esas formas tautoméricas de los compuestos están comprendidas por el alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por consiguiente, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de los compuestos de la presente invención están comprendidos por el alcance de la invención. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula I donde R^{3a} es hidroxilo pueden tener configuración R o S en el átomo de carbono que tiene como sustituyente a R^{3a}. Ambos isómeros estereoquímicos el R y el S, así como su mezclas, están comprendidos por el alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en este documento también pretenden incluir los compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen la estructura presente, 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 enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están comprendidos por el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I-A) son útiles para reducir la actividad enzimática de E1 y tratar o mejorar trastornos. Algunos de esos compuestos, como se estipula más detalladamente a continuación, son nuevos. En consecuencia, un aspecto de esta invención se refiere a dichos compuestos, como los representados por la fórmula (I-A), según se describieron antes, siempre que si el anillo A es A-i, X es -O-, Y es -O- o -CH₂-, R² es hidrógeno o cloro, R^{3a} es hidroxilo o -OCOR²¹, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo o -OCOR²¹, R^{3d} es hidrógeno, R⁴ y R⁵ cada uno es hidrógeno, y m es 1; entonces R¹ es bromo, fluoro, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SR¹⁰, o -OR¹¹, R⁷ es un alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalifático, heterociclilo, (cicloalifático)alquilo o (heterociclilo)alquilo, opcionalmente sustituido, y R⁹ no es un imidazol sin sustituir.

En los compuestos de fórmula (I-A), X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-. En algunas realizaciones, X es -CH₂-, -NH o -O-. En ciertas realizaciones, X es -O-.

En los compuestos de fórmula (I-A), Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-, donde R^m y Rⁿ son los descritos antes. En algunas realizaciones, R^m es hidrógeno, fluoro, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂ o C₁₋₄ alifático. En algunas realizaciones, Y es -O- o -CH₂-.

En los compuestos de fórmula (I-A), R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}). En

5 algunas realizaciones R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-NH_2$, C_{1-4} alifático, fluoro, $-CN$, C_{1-4} fluoroalifático, $-OR^{21}$, $-NH(R^{21})$, $-N(H)CO_2R^{21}$, $-N(H)C(O)R^{21}$, $-C(O)NHR^{21}$, $-C(O)R^{21}$, $-OC(O)NHR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$ y $-OC(O)OR^{21}$. En algunas realizaciones, R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático y fluoro. En ciertas realizaciones, R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$ y fluoro. En ciertas realizaciones particulares, R^{3a} es $-OH$.

10 En los compuestos de fórmula (I-A), R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, $-CN$, $-N_3$, hydroxy, $-OR^{21}$, $-NH_2$, $-NH(R^{21})$, $-N(H)CO_2R^{21}$, $-N(H)C(O)R^{21}$, $-CON(H)R^{21}$, $-OC(O)N(H)R^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-OC(O)OR^{21}$, $-C_{1-4}$ fluoroalifático o un $-C_{1-4}$ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$. En algunas realizaciones, R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-NH_2$, C_{1-4} alifático, fluoro, $-CN$, C_{1-4} fluoroalifático, $-OR^{21}$, $-NH(R^{21})$, $-N(H)CO_2R^{21}$, $-N(H)C(O)R^{21}$, $-CON(H)R^{21}$, $-OC(O)N(H)R^{21}$, $-OC(O)R^{21}$ y $-OC(O)OR^{21}$. En ciertas realizaciones, R^{3c} es hidrógeno, $-OH$, $-OCH_3$ o fluoro. En ciertas realizaciones, R^{3c} es hidrógeno u $-OH$.

15 En los compuestos de fórmula (I-A), R^{3b} y R^{3d} cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático y C_{1-4} fluoroalifático. En algunas realizaciones, uno de R^{3b} y R^{3d} es C_{1-4} alifático y el otro es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{3b} y R^{3d} son, cada uno, hidrógeno.

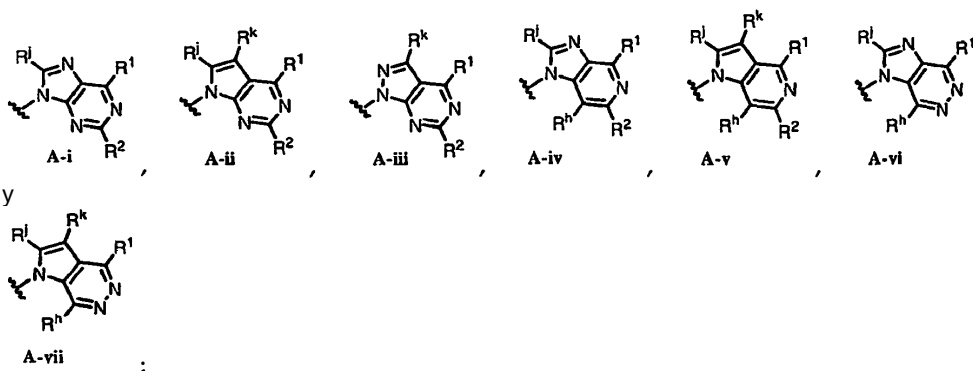
20 En una realización, R^{3a} y R^{3c} son, cada uno, $-OH$, y R^{3b} y R^{3d} son, cada uno, hidrógeno. En otra realización, R^{3a} es $-OH$, y cada uno de R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} es hidrógeno. En otra realización, R^{3a} es $-OH$, R^{3c} es fluoro o $-OCH_3$, y R^{3b} y R^{3d} son, cada uno, hidrógeno. En otra realización, R^{3a} es $-OH$, R^{3b} es $-CH_3$, R^{3c} es hidrógeno u $-OH$, y R^{3d} es hidrógeno. En otra realización, R^{3a} y R^{3c} juntos forman un enlace, y R^{3b} y R^{3d} son, cada uno, hidrógeno.

25 En los compuestos de fórmula (I-A), cada R^4 es independientemente hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático; o dos R^4 , junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^4 , junto con R^5 y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; o dos R^4 juntos forman $=O$. En algunas realizaciones, cada R^4 es independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático. En algunas de dichas realizaciones, cada R^4 es independientemente hidrógeno o $-CH_3$. En ciertas realizaciones, un R^4 es hidrógeno o $-CH_3$, y el otro R^4 es hidrógeno. En ciertas realizaciones particulares, cada R^4 es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I-A), R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alifático; o R^5 junto con un R^4 y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alifático. En algunas de dichas realizaciones, R^5 es hidrógeno o $-CH_3$. En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno.

30 En los compuestos de fórmula (I-A), R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alifático. En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alifático. En algunas de dichas realizaciones, R^5 es hidrógeno o $-CH_3$. En ciertas realizaciones, R^5 es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I-A), el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



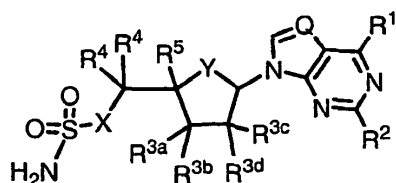
35 donde R^1 , R^2 , R^h , R^j y R^k son según se definieron antes y como se definen adicionalmente más adelante.

En los compuestos de fórmula (I-A), R^2 es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, $-N(R^6)_2$, $-CN$, $-O$ (C_{1-4} alifático), $-OH$, $-SR^6$ o un grupo C_{1-4} alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno, cloro o $-N(R^6)_2$. En ciertas realizaciones, R^2 es hidrógeno o cloro. En ciertas realizaciones particulares, R^2 es hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I-A) se caracteriza por al menos una de las características siguientes:

- (a) X es $-O-$;
- (b) Y es $-O-$ o $-CH_2-$;

- (c) R^{3a} es -OH;
- (d) R^{3b} y R^{3d} son, cada uno, independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- (e) R^{3c} es hidrógeno, fluoro o -OR⁵;
- (f) R⁵ y R⁵ son, cada uno, hidrógeno;
- 5 (g) cada R⁴ es hidrógeno;
- (h) cada R² es hidrógeno;
- (i) R^h es hidrógeno;
- (j) R^l es hidrógeno; y
- (k) R^k es hidrógeno, halo o C₁₋₄ alifático.
- 10 Una realización de la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (I-A) representado por la fórmula (I):



(I)

- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Q es = N- o = CH-, y las variables X, Y, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R⁴ y R⁵ tienen los valores y los valores preferidos descritos antes para la fórmula (I-A).
- La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I), o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:
- X es -CH₂-, -NH- u -O-;
- Y es -O- o -CH₂-;
- 20 Q es = N- o = CH-;
- R¹ es cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -S-R¹⁰ o -O-R¹¹;
- R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶, o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;
- 25 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -C₁₋₄ alifático, fluoro, -CN, -C₁₋₄ fluoroalifático, -OR²¹, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹ y -OC(O)OR²¹;
- R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
- R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -C₁₋₄ alifático, fluoro, -CN, -C₁₋₄ fluoroalifático, -OR²¹, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹ y -OC(O)OR²¹;
- R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
- 30 cada R⁴ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴ junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R⁵ junto con un R⁴ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- 35 cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- R⁷ es un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

R⁹ es -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b}, -R^{12c} o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; donde el grupo heteroarilo está unido a un átomo de carbono;

R¹⁰ es un C₂₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

R¹¹ es un C₂₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

5 V es -S(O)₂, -S(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(NR¹³) = N-, -C(=N(R¹³))-N(R¹³)-, -C(OR¹¹) = N-, -CON(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)S(O)₂, -N(R¹³)SO₂-N(R¹³)-, -N(R¹³)CO₂-, -SO₂N(R¹³)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-N(R¹³)-;

10 Z es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-; R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;

15 R^{12b} es halo, -NO₂, -CN-, -OR¹⁴, -SO-, -N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶-N(R¹⁶)₂) o -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴;

R^{12c} es -NO₂, -CN-, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -O-CO₂-R¹⁴-, -OC(O)N(R¹⁶)₂-, -OC(O)R¹⁴-, -CO₂R¹⁴-, -C(O)-C(O)R¹⁴-, -C(O)R¹⁴-, -C(O)N(R¹⁶)₂-, -C(=NR¹⁶-N(R¹⁶)₂)-OR¹⁴-, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂;

20 cada R¹³ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

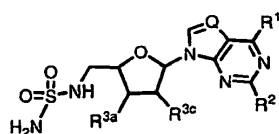
cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

cada R¹⁵ es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;

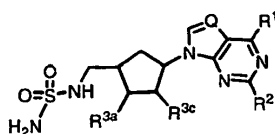
25 cada R¹⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R¹⁶ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; y

cada R²¹ es independientemente un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido.

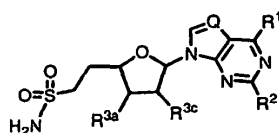
30 Diversas realizaciones particulares de la invención se refieren a los subgéneros de los compuestos de fórmula (I-A), representados por las fórmulas (II-A), (II-B), (III-A), (III-B), (IV-A) y (IV-B):



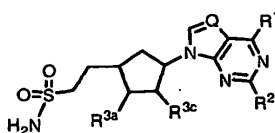
(II-A)



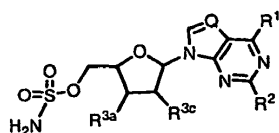
(II-B)



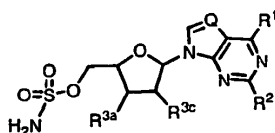
(III-A)



(III-B)



(IV-A)



(IV-B)

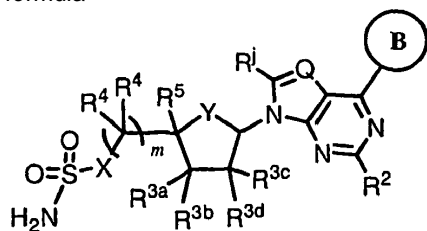
35

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables Q, R¹, R², R^{3a} y R^{3c} tienen los valores y los valores preferidos descritos en este documento para las fórmulas (I) y (I-A).

Otra realización de la invención se refiere un compuesto de fórmula (I) o (I-A), donde R¹ es un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido. En algunas de dichas realizaciones, el compuesto se caracteriza por la

fórmula

(V):



(V)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

5 el anillo B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido, que tiene cero a tres átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes del anillo B, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo, aromático o no aromático, de 5 o 6 átomos opcionalmente sustituido, que tiene cero a tres heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; y

10 las variables Q, X, Y, Rⁱ, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R⁴, R⁵ y m tienen los valores y los valores preferidos descritos antes para las fórmulas (I) y (I-A).

En algunas realizaciones, el anillo B es un furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o triazinilo, opcionalmente sustituido, donde un átomo de nitrógeno del anillo B está opcionalmente oxidado. En ciertas realizaciones particulares, el anillo B es un fenilo, imidazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido.

15 Los átomos de carbono sustituibles del anillo B están sustituidos preferentemente con cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{a17}, -R^{b17}, -Z¹⁷-R^{a17} y -Z¹⁷-R^{b17}, o dos sustituyentes del anillo B, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado de 5 o 6 átomos, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Las variables Z¹⁷, R^{a17} y R^{b17} tienen los valores descritos a

20 continuación. Z¹⁷ es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo esta interrumpida por -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R³)C(O)-, -NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)CO₂-, -N(R¹⁵)SO₂-, -C(O)N(R¹⁵)-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O- o -OC(O)N(R¹⁵)-, y donde Z¹⁷ o una porción de ésta, forma opcionalmente parte de un anillo de 3-7 átomos. En algunas realizaciones, Z¹⁷ es una cadena C₁₋₆, C₁₋₄ o C₁₋₄ alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos R^x o R^y, donde R^x y R^y tienen los valores y los valores preferidos descritos antes.

Cada R^{a17} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido.

30 Cada R^{b17} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁴, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -O-C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂. En algunas realizaciones, cada R^{b17} es independientemente -CN, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴-C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁵ o -OR⁵.

35 En algunas realizaciones, los átomos de carbono sustituibles del anillo B están sustituidos con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -N(R⁴), -C(O)(C₁₋₃ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C₁₋₃ alifático, -C₁₋₃ fluoroalifático, -O(C₁₋₃ fluoroalifático), arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Los grupos halo preferidos en las sustituciones R¹⁷ incluyen F y Cl.

40 Otra realización de la invención se refiere un compuesto de fórmula (I) o (I-A), donde R¹ es C₁₋₁₀ alifático, -Z-R^{12a}, -ZR^{12b}, -L-Z-R^{12a}, -L-Z-R^{12b}, -L-R^{12a} o -L-R^{12d}; donde L es -C(R¹³) = C(R¹³)- o -C≡C-; R^{12d} es -NO₂, -CN, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴ o -C(O)N(R¹⁶)₂; y las variables Z, R^{12a}, R^{12b} y R¹³ son las definidas antes para la fórmula (I-A). En dichas realizaciones, R¹ es -L-Z-R^{12a}, -L-Z-R^{12b}, -L-R^{12a} o -L-R^{12d}, donde L es -C≡C-.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I-A), donde R¹ es -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b} o -R^{12c}. La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I-A), donde R¹ es -Z-V-R^{12a} o -V-R^{12a}. Las variables V, Z, R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} son las definidas antes para las fórmulas (I) y (I-A).

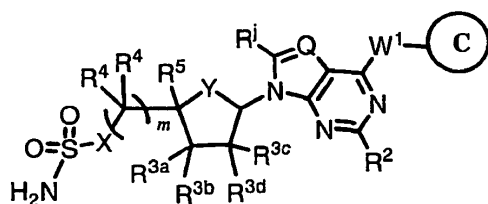
45 Preferentemente, V se selecciona del grupo que consiste en -S(O)₂-, -C(O)O-, -C(O)-, -CON(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R)S(O)₂-, -N(R¹³)SO₂-N(R¹³)-, -N(R¹³)CO₂- y -SO₂N(R¹³)-. Más preferentemente, V se

selecciona del grupo que consiste en $-\text{CON}(\text{R}^{13})-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{SO}_2-$, $\text{N}(\text{R}^{13})-$ y $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{CO}_2$. En ciertas realizaciones particulares, V es $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})-$.

Preferentemente, Z es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida con uno a cuatro sustituyentes. Los sustituyentes adecuados para Z incluyen los descritos en general precedentemente para los grupos alifáticos sustituidos. En realizaciones preferidas, Z está opcionalmente sustituida con uno o dos R^x o R^y , donde cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-\text{halo}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ alquilo), $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ haloalquilo), $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}$ alquilo), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ alquilo), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alquilo), o arilo opcionalmente sustituido; y cada R^y es independientemente un C_{1-3} alifático opcionalmente sustituido con R^x o un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; o dos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 átomos. Más preferentemente, Z es una cadena C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituida con C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoroalifático, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-3}$ alquilo), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-3}$ alquilo), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alquilo), $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R})_2$ o $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ alquilo).

Preferentemente, R^{12c} se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CON}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ y $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{CO}_2\text{R}^{15}$. En ciertas realizaciones particulares, R^{12c} es $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{N}(\text{R}^{16})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

W^1 es $-\text{Z}-$, $-\text{L}-$, $-\text{V}-$, $-\text{V}-\text{Z}-$ o $-\text{Z}-\text{V}-$;

El anillo C es un anillo arilo, cicloalifático, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido, que tiene cero a tres átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente, otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno y azufre; y

las variables Q, X, Y, L, V, Z, R^i , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^5 y m tienen los valores y los valores preferidos descritos antes para las fórmulas (I), (I-A) y (V).

En algunas realizaciones, W^1 es $-\text{Z}-$ o $-\text{L}-$.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes del anillo C, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado de 5 o 6 átomos, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, que tiene cero a tres heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.

En algunas realizaciones, el anillo C es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, mono o bicíclico, opcionalmente sustituido. Los ejemplos de anillos arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, mono o bicíclicos, del anillo C incluyen grupos furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahydro-naftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo, opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones particulares, el anillo C es un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo C_{3-6} cicloalifático opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes adecuados del anillo C incluyen los descritos en general precedentemente para los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalifático sustituidos. Los átomos de carbono sustituibles del anillo C están sustituidos preferentemente con cero a cuatro, preferentemente cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-\text{R}^{a12}$, $-\text{R}^{b12}$, $-\text{Z}^{12}-\text{R}^{a12}$ y $-\text{Z}^{12}-\text{R}^{b12}$. Las variables Z^{12} , R^{a12} y R^{b12} tienen los valores descritos a continuación.

Z^{12} es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^{14}) = C(R^{14})-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^{15})-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-NR^{15}C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})CO_2-$, $-N(R^{15})SO_2-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$ o $-OC(O)N(R^{15})-$ y donde Z^{12} o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos. En algunas realizaciones, Z^{12} es una cadena C_{1-6} , o C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos R^x o R^y , donde R^x y R^y tienen los valores y los valores preferidos descritos antes.

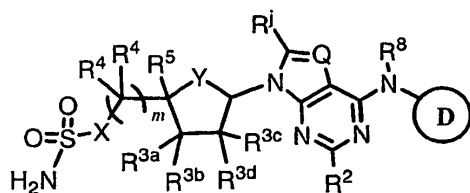
Cada R^{a12} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido.

Cada R^{b12} es independientemente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^{14}) = C(R^{14})_2$, $-C\equiv C-R^{14}$, $-OR^{14}$, $-SR^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{14}$, $-NR^{16}C(O)N(W)$, $-NR^{16}CO_2R^{14}$, $-O-CO_2R^{14}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$, $-O-C(R^{14})$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(O)N(R^{16})C(=NR^{16})-N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})-N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})-OR^{14}$, $-C(R^{14}) = N-OR^{14}$, $-N(R^{16})C(=NR^{16})-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})SO_2R^{15}$, $-N(R^{16})SO_2N(R^{16})_2$. En algunas realizaciones, cada R^{b12} es independientemente $-CN$, $-N(R)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^5$ o $-OR^5$.

En algunas realizaciones, los átomos de carbono sustituibles del anillo C están sustituidos con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OH$, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-3}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-3}$ alquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ alquilo), $-C_{1-3}$ alifático, $-C_{1-3}$ fluoroalifático, $-O(C_{1-3}$ fluoroalifático), arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes halo preferidos del anillo C incluyen F y Cl.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I-A), donde R^1 es $-NR^7R^8$, y R^7 es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido. En realizaciones más particulares, R^7 es un anillo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido, monocíclico de 5 a 6 átomos o bicíclico de 8 a 10 átomos, o un anillo heterociclilo o cicloalifático monocíclico de 3 a 8 átomos o bicíclico de 6 a 10 átomos. R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático, y preferentemente es hidrógeno.

Una realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;

el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido; y

las variables X, Y, R^j , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^4 , R^5 y m tienen los valores y los valores preferidos descritos antes para la fórmula (I) y (I-A).

En algunas realizaciones, el anillo D es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, mono o bicíclico. En algunas de dichas realizaciones, el anillo D se seleccionan el grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahydronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo.

Los sustituyentes adecuados del anillo D incluyen los descritos en general precedentemente para los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalifático sustituidos. Cada átomo de carbono saturado sustituible del anillo preferentemente no está sustituido o está sustituido con $=O$, $=S$, $=C(R^{14})_2$, $=N-N(R^{16})_2$, $=N-OR^{14}$, $=N-NHC(O)R^{14}$, $=N-NHCO_2R^{15}$, $=N-NHSO_2R^{15}$, $=N-R^{14}$ o $-R^d$. Cada átomo de carbono insaturado sustituible del anillo, preferentemente no está sustituido o está sustituido con $-R^d$. El anillo D puede no estar sustituido o estar sustituido en uno o más de sus anillo componentes, donde los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Cada R^d es independientemente -NO₂, -CN, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁴, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -O-C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂ o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido.

5

En algunas realizaciones, cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{a7}, -R^{b7}, -Z⁷-R^{a7} y -Z⁷-R^{b7}. Las variables Z⁷, R^{a7} y R^{b7} tienen los valores que se describen a continuación.

Z⁷ es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)-, -NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)CO₂-, -N(R¹⁵)SO₂-, -C(O)N(R¹⁵)-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O- o -OC(O)N(R¹⁵)- y donde Z⁷ o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos. En algunas realizaciones, Z⁷ es una cadena C₁₋₆, o C₁₋₄ alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos R^x o R^y, donde R^x y R^y tienen los valores y los valores preferidos descritos antes.

10

15 Cada R^{a7} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido.

Cada R^{b7} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁴, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -O-C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂. En algunas realizaciones, cada R^{b7} es independientemente -CN, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴-C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁵ o -OR⁵.

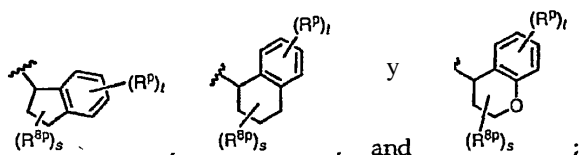
20

En algunas realizaciones, los átomos de carbono sustituibles del anillo D, están sustituidos con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₃ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C₁₋₃ alifático, -C₁₋₃ fluoroalifático, -O(C₁₋₃ fluoroalifático), y arilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes halo preferidos del anillo D incluyen F y Cl.

25 En ciertas realizaciones, el anillo D es un anillo fenilo, naftilo o indanilo, opcionalmente sustituido. En ciertas otras realizaciones, el anillo D es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 5 a 6 átomos, opcionalmente sustituido. Opcionalmente, dos sustituyentes adyacentes en el anillo heterociclilo o cicloalifático, junto con los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo fenilo fusionado opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones particulares, el anillo D se seleccionará del grupo que consiste en:

30



donde

35 cada R^{Bp} se selecciona independientemente del grupo que consiste en = O, fluoro, -OR^{5x} o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), siempre que R^{Bp} no sea -OR^{5x} cuando está ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo;

s es 0, 1 o 2;

t es 0; y

las variables R^{4x}, R^{4y} y R^{5x} tienen los valores descritos antes para las fórmulas (I) y (I-A).

40 Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (I-A), donde R¹ es -O-R¹¹, -S-R¹⁰ o -NR⁷R⁸, y R⁷ es un C₁₋₁₄ alifático opcionalmente sustituido. Preferentemente, R⁸ es hidrógeno. En algunas realizaciones, R⁷ es C₁₋₁₀ alifático o un grupo alifático sustituido de la fórmula -Z^aR¹⁸, -Z^bR¹⁹, o -Z^aR²⁰; R¹⁰ es C₂₋₁₀ alifático o un grupo alifático sustituido de fórmula -Z^aR¹⁸, -Z^bR¹⁹ o -Z^aR²⁰, y R¹¹ es C₂₋₁₀ alifático o un grupo alifático sustituido de la fórmula -Z^aR¹⁸, -Z^bR¹⁹ o -Z^aR²⁰. Las variables Z^a, Z^b, R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ tienen los valores descritos a

45

Z^a es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-

C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R³)-, -S(O)-, -S(O)₂, -N(R¹³)S(O)₂, -S(O)₂N(R¹³)-. En algunas realizaciones, Z^a está opcionalmente sustituida con uno a cuatro R^x o R^y, donde R^x y R^y son los definidos antes para la fórmula (VI). Preferentemente, Z^a está sustituida con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₃ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C₁₋₃ alifático, -C₁₋₃ fluoroalifático, y arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones particulares, Z^a es una cadena C₁₋₄ alquileno opcionalmente sustituida con cero, uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -F, -OH, C₁₋₃ alifático y arilo opcionalmente sustituido.

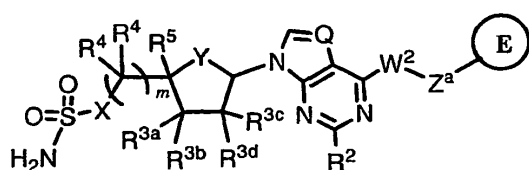
Z^b es una cadena C₂₋₆ alquileno opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileno está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³)=C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³), -S(O)-, -S(O)₂, -N(R)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-. En algunas realizaciones, Z^b está opcionalmente sustituida con uno a cuatro R^x o R^y, donde R^x y R^y son los definidos antes para la fórmula (VI). Preferentemente, Z^b está sustituida con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -F, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₃ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C₁₋₃ alifático, -C₁₋₃ fluoroalifático y arilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones particulares, Z^b es una cadena C₂₋₄ alquileno opcionalmente sustituida con cero, uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -F, -OH, C₁₋₃ alifático y arilo opcionalmente sustituido.

R¹⁸ es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido.

R¹⁹ es -C(R¹⁴)=C(R¹⁴)₂-, -C≡C-R¹⁴-, -S(O)R¹⁵-, -SO₂R¹⁵-, -SO₂-N(R¹⁶)₂-, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁴-, -CO₂R¹⁴-, -C(O)-C(O)R¹⁴-, -C(O)R¹⁴-, -C(O)N(R¹⁶)₂-, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂ o -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴.

R²⁰ es halo-, -NO₂-, -CN-, -OR¹⁴-, SR¹⁵-, -N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵-, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴-, -O-CO₂R¹⁴-, -OC(O)N(R¹⁶)₂-, -OC(O)R¹⁴-, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶), -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂.

Una realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

el anillo E es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, mono o bicíclico.

W es -O-, -S- o -N(R⁸)-;

Z^a es una cadena C₁₋₆ alquileno opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileno está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³)=C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R²³)-; y

las variables Q, X, Y, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R⁴, R⁵, R⁸ y m tienen los valores y los valores preferidos descritos antes para las fórmulas (I) y (I-A).

En algunas de dichas realizaciones, el anillo E es un anillo furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizino, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidono, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahydronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo y benzodioxolilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones preferidas, el anillo E es un anillo fenilo, naftilo, indanilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes adecuados para el anillo E incluyen los descritos en general precedentemente para los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituidos. Cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo E no está sustituido o está sustituido preferentemente con -C(O)R¹⁴-, -C(O)N(R¹⁶)₂-, -CO₂R¹⁴-, -SO₂R¹⁵-, -SO₂-N(R¹⁶)₂ o un alifático opcionalmente

sustituido. Los átomos de carbono sustituibles del anillo E están sustituidos preferentemente con cero a cuatro, preferentemente cero a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{a18}, -R^{b18}, -Z¹⁸-R^{a18} y -Z¹⁸-R^{b18}. Las variables Z¹⁸, R^{a18} y R^{b18} tienen los valores descritos a continuación.

- 5 Z¹⁸ es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- , -SO₂N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)-, -NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)CO₂-, -N(R¹⁵)SO₂-, -C(O)N(R¹⁵)-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O- o -OC(O)N(R¹⁵)-, y donde Z¹⁸ o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos. En algunas realizaciones, Z¹⁸ es una cadena C₁₋₆, o C₁₋₄ alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos R^x o R^y, donde R^x y R^y tienen los valores y los valores preferidos descritos antes.

10 Cada R^{a18} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido.

- 15 Cada R^{b18} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁴, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -O-C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁶)C(= NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(= NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(= NR¹⁶)-OR¹⁴, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(= NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂. En algunas realizaciones, cada R^{b18} es independientemente -CN, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴-C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁵ o -OR⁵.

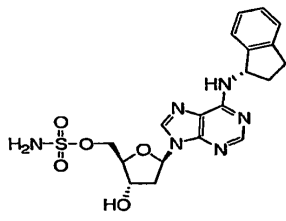
- 20 En algunas realizaciones, los átomos de carbono sustituibles del anillo E están sustituidos con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₃ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C₁₋₃ alifático, -C₁₋₃ fluoroalifático, -O(C₁₋₃ fluoroalifático), arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes halo preferidos del anillo E incluyen F y Cl.

- 25 En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (VIII), donde R⁸ es hidrógeno, Z^a es C₁₋₃ alquileo, y el anillo E es un anillo fenilo, naftilo, indanilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo, benzotiofenilo o benzodioxolilo opcionalmente sustituidos. En algunas de dichas realizaciones, los átomos de carbono sustituibles del anillo E están sustituidos con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, -OH, -metoxi, -CN, -O(C₁₋₃ alquilo), -trifluorometilo y -C₁₋₃ fluoroalifático.

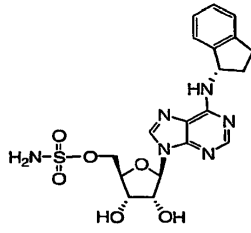
- 30 Las definiciones del subgénero para R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R⁴ y R⁵ descritas para la fórmula (I) y (I-A) también se aplican a las fórmulas (II)-(VIII). Los compuestos que contienen cualquier combinación de los valores preferidos para las variables descritas en este documento están comprendidos por el alcance de la presente invención.

Ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I-A) se muestran en la tabla 1.

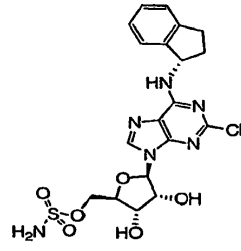
Inhibidores de la enzima activadora E1



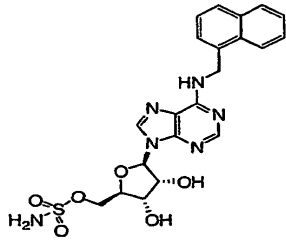
I-1



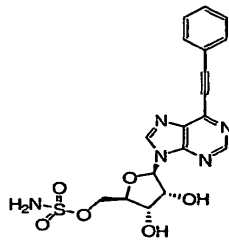
I-2



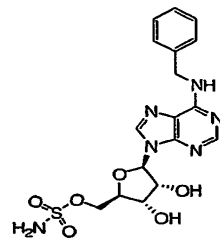
I-3



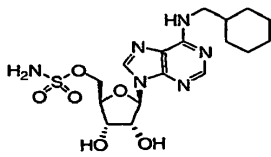
I-4



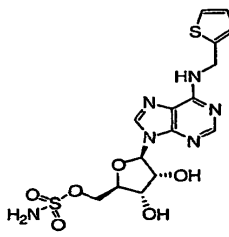
I-5



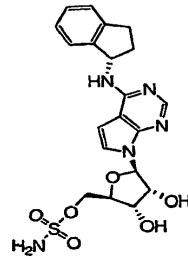
I-6



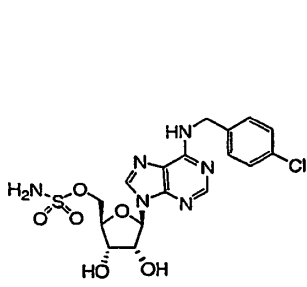
I-7



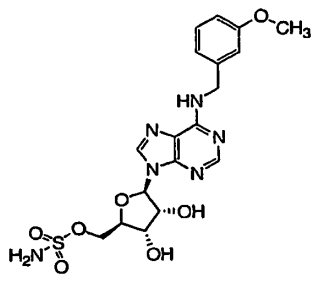
I-8



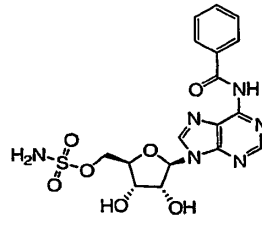
I-9



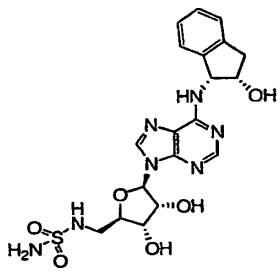
I-10



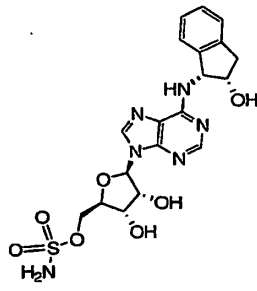
I-11



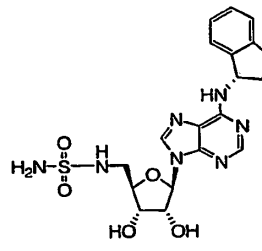
I-12



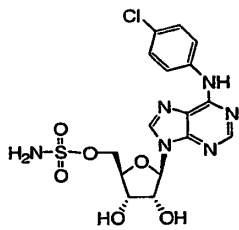
I-13



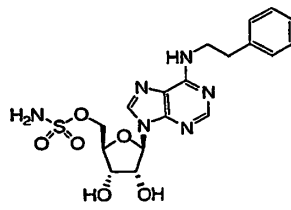
I-14



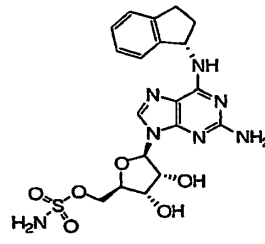
I-15



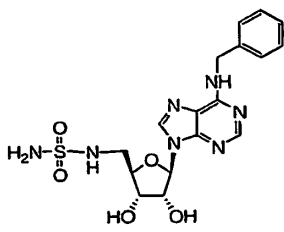
I-16



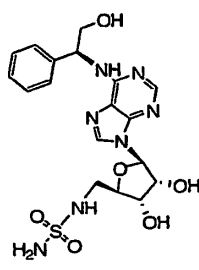
I-17



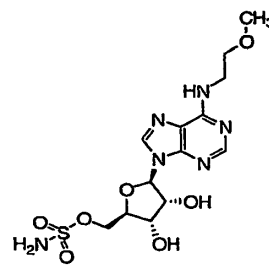
I-18



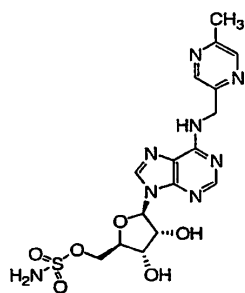
I-19



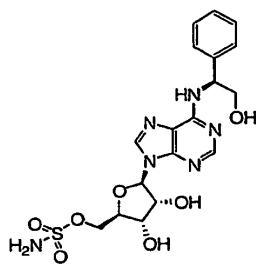
I-20



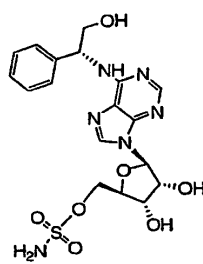
I-21



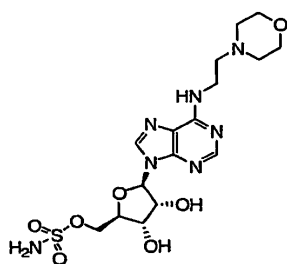
I-22



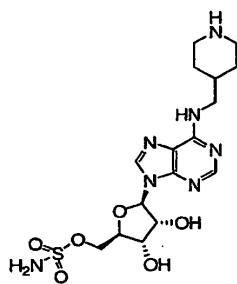
I-23



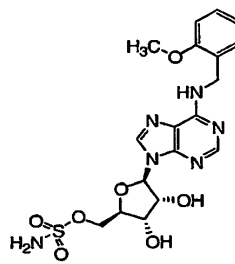
I-24



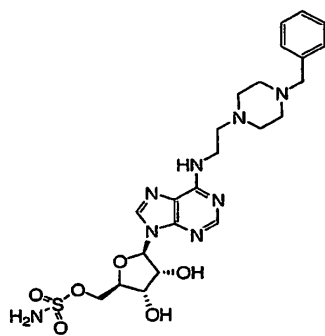
I-25



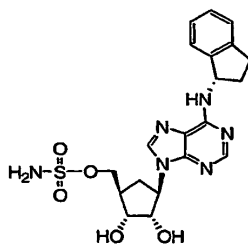
I-26



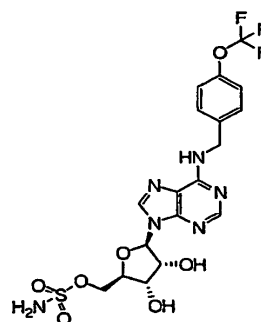
I-27



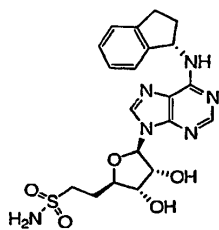
I-28



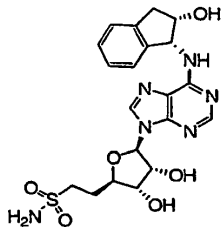
I-29



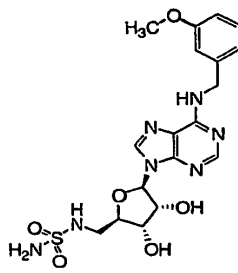
I-30



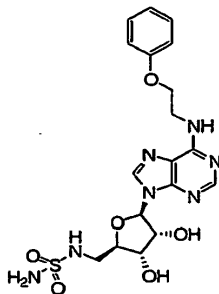
I-31



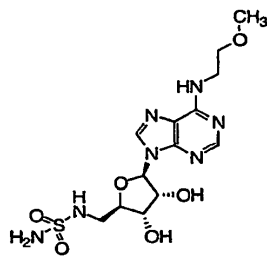
I-32



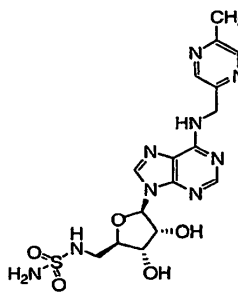
I-33



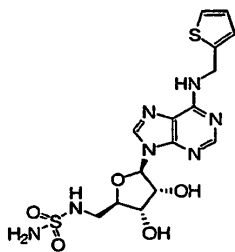
I-34



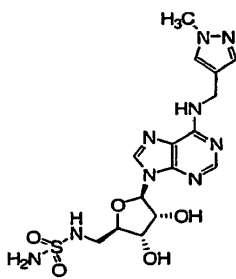
I-35



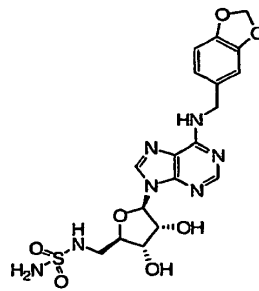
I-36



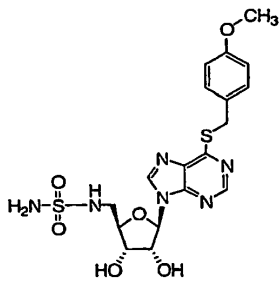
I-37



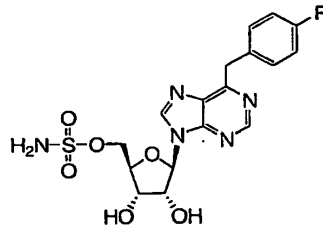
I-38



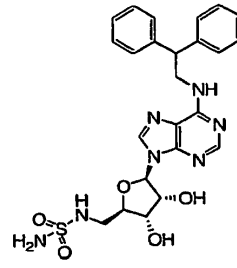
I-39



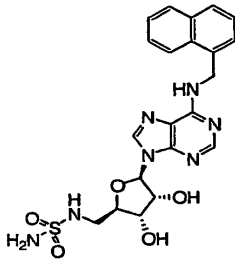
I-40



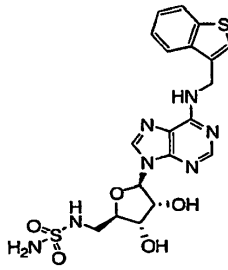
I-41



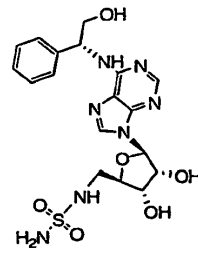
I-42



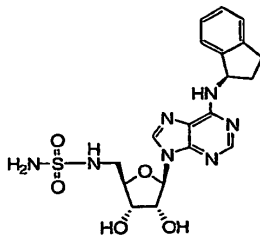
I-43



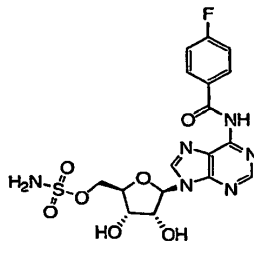
I-44



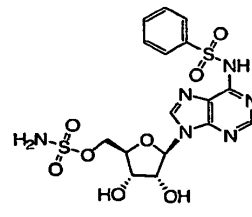
I-45



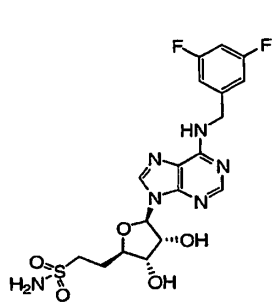
I-46



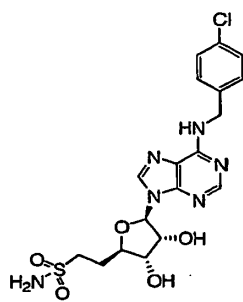
I-47



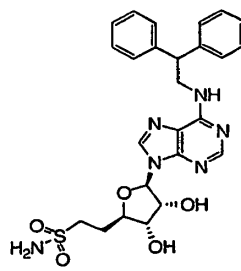
I-48



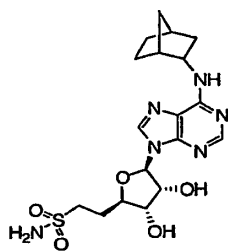
I-49



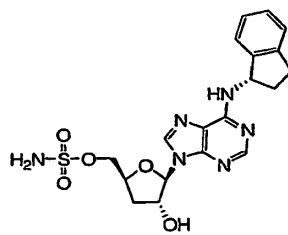
I-50



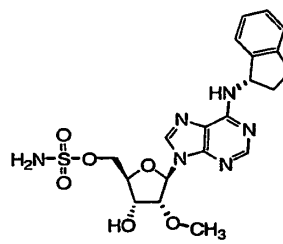
I-51



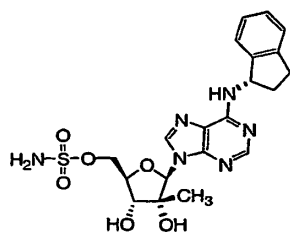
I-52



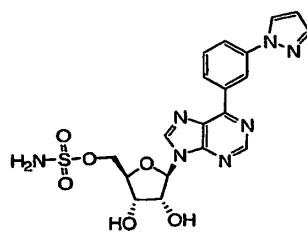
I-53



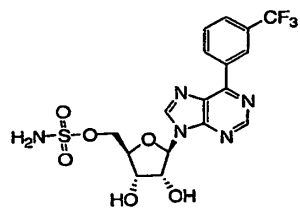
I-54



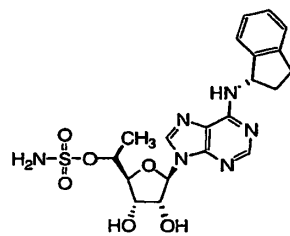
I-55



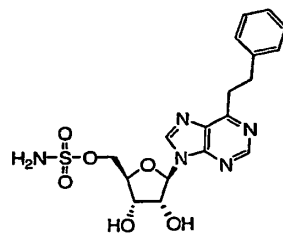
I-56



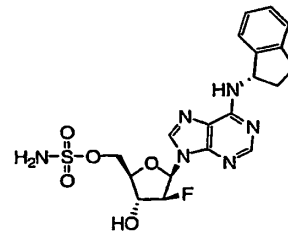
I-57



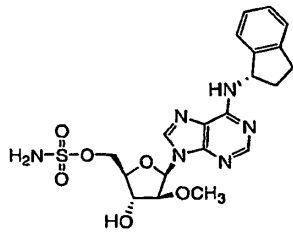
I-58



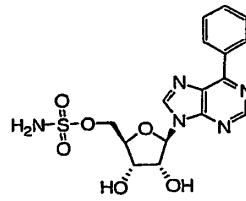
I-59



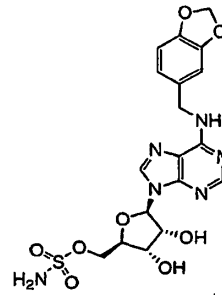
I-60



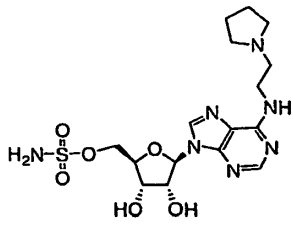
I-61



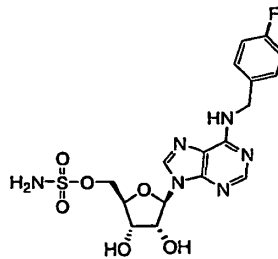
I-62



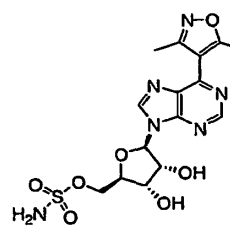
I-63



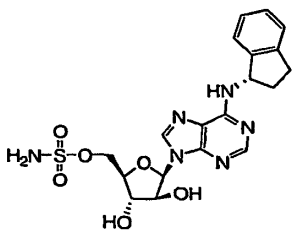
I-64



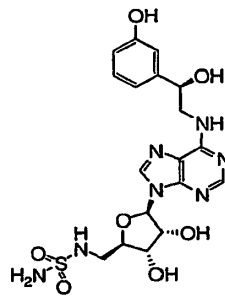
I-65



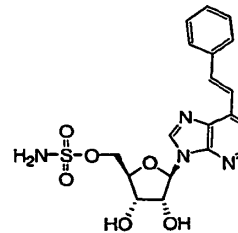
I-66



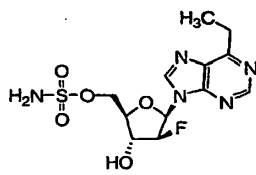
I-67



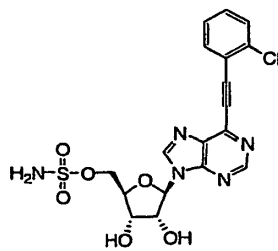
I-68



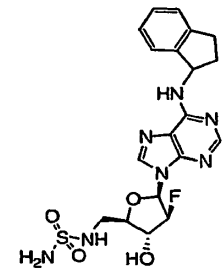
I-69



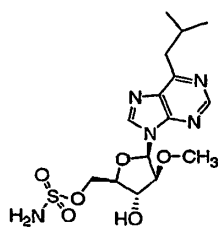
I-70



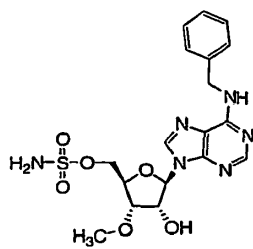
I-71



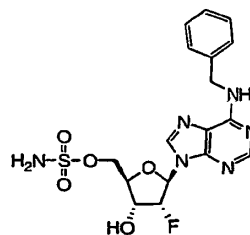
I-72



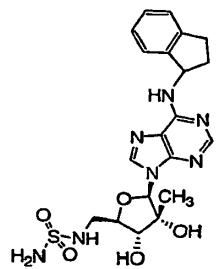
I-73



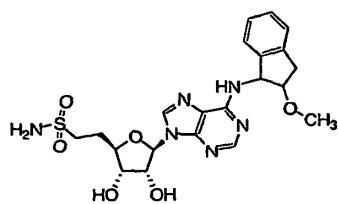
I-74



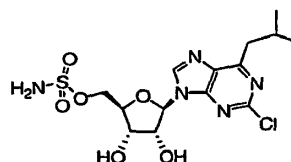
I-75



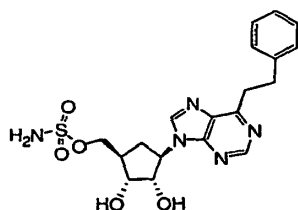
I-76



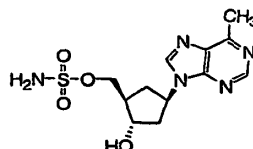
I-77



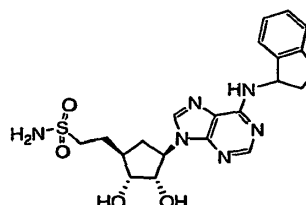
I-78



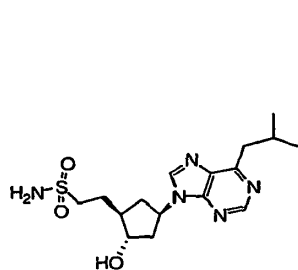
I-79



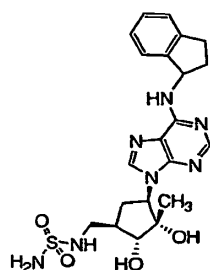
I-80



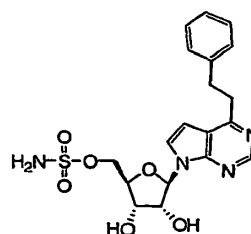
I-81



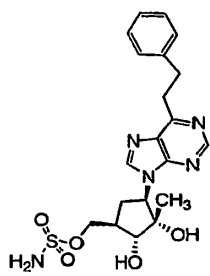
I-82



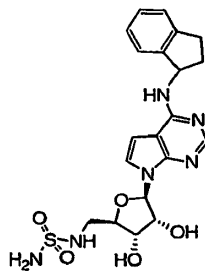
I-83



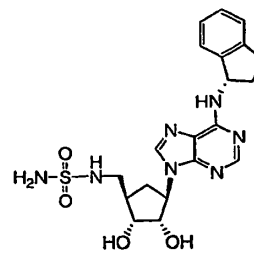
I-84



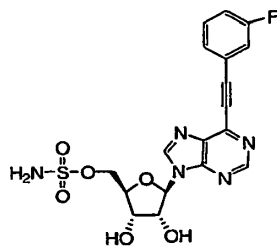
I-85



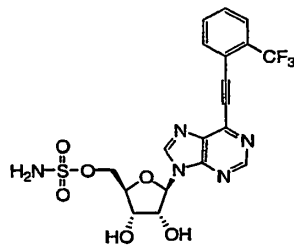
I-86



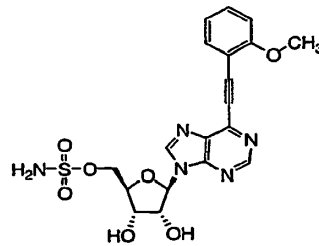
I-87



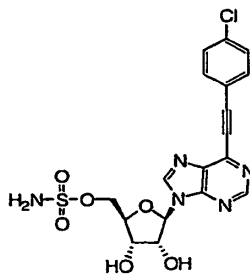
I-88



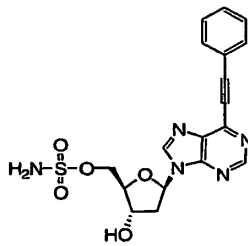
I-89



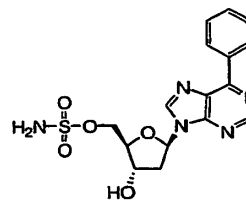
I-90



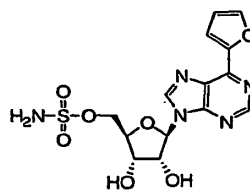
I-91



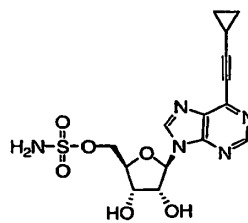
I-92



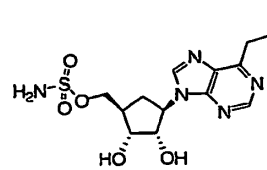
I-93



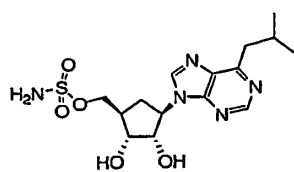
I-94



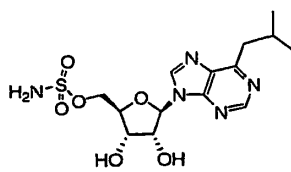
I-95



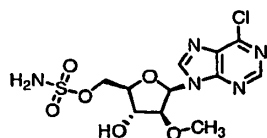
I-96



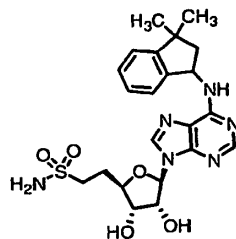
I-97



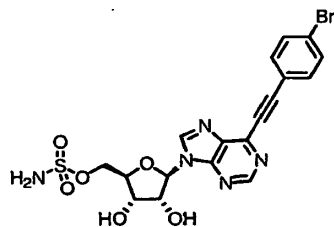
I-98



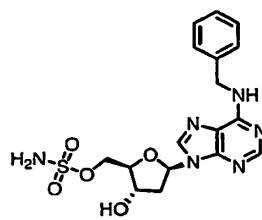
I-99



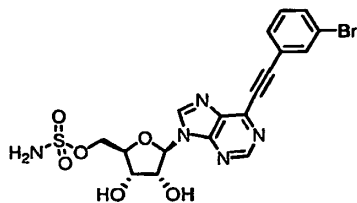
I-100



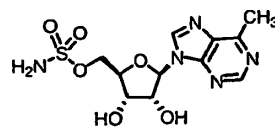
I-101



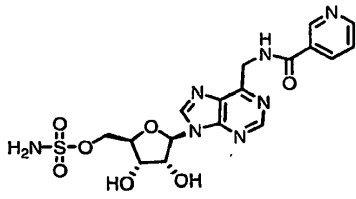
I-102



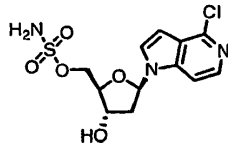
I-103



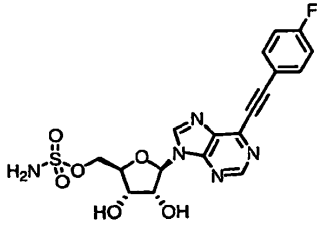
I-104



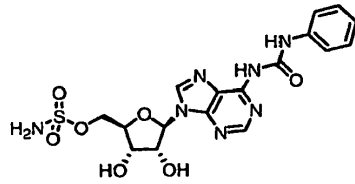
I-105



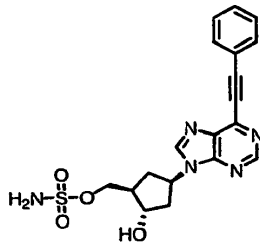
I-106



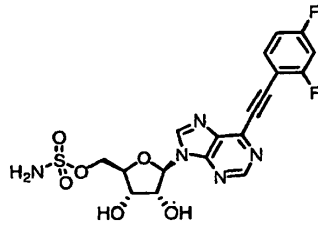
I-107



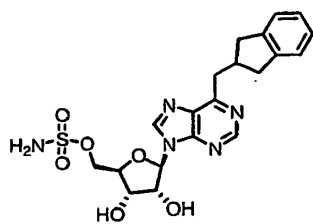
I-108



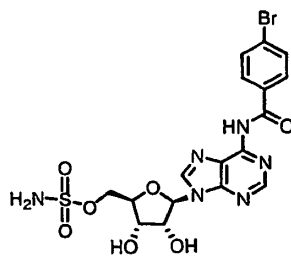
I-109



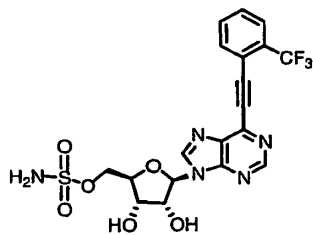
I-110



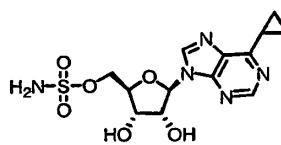
I-111



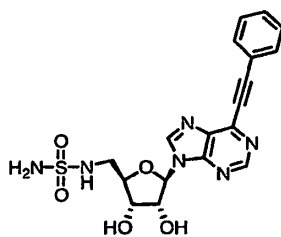
I-112



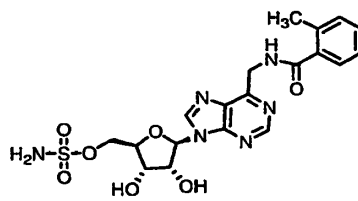
I-113



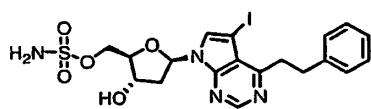
I-114



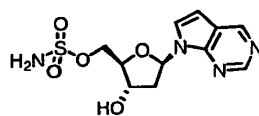
I-115



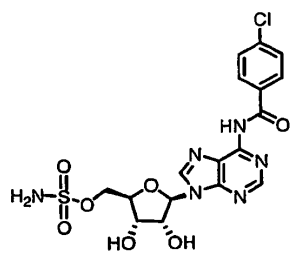
I-116



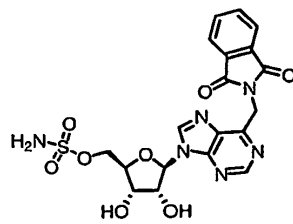
I-117



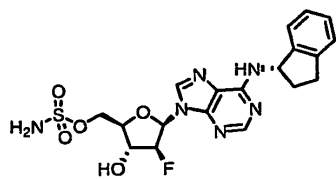
I-118



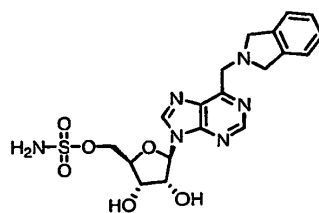
I-119



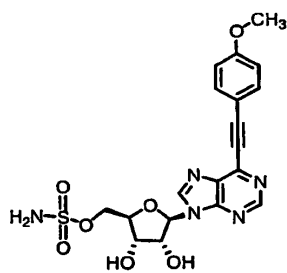
I-120



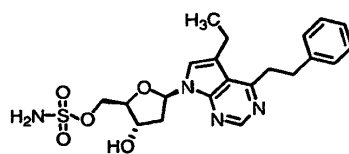
I-121



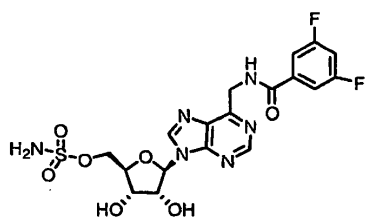
I-122



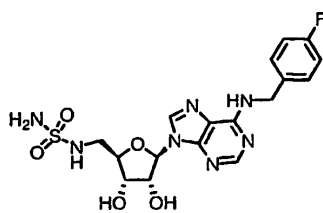
I-123



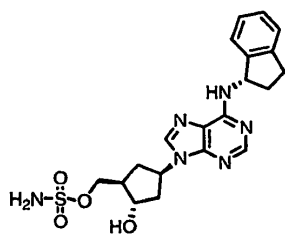
I-124



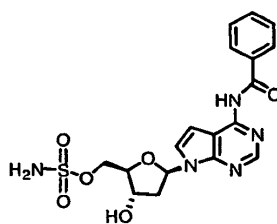
I-125



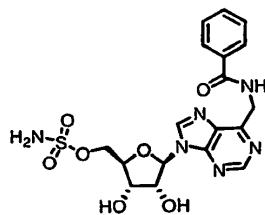
I-126



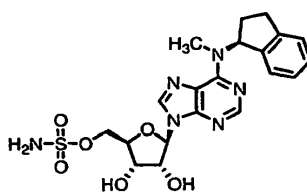
I-127



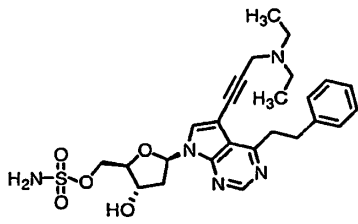
I-128



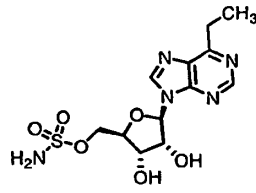
I-129



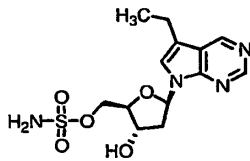
I-130



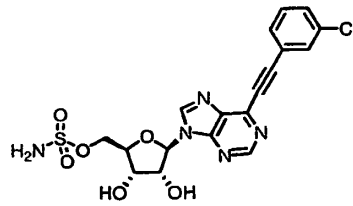
I-131



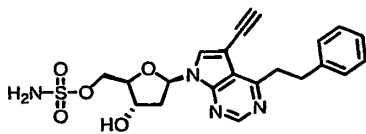
I-132



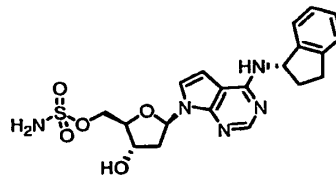
I-133



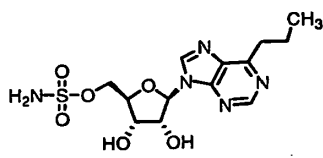
I-134



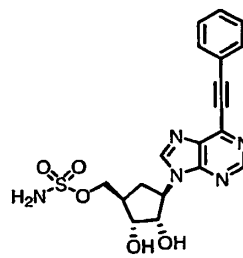
I-135



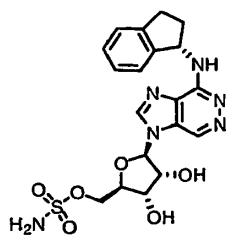
I-136



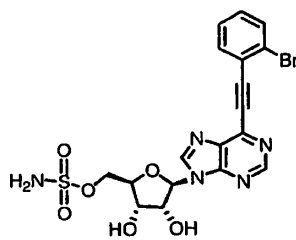
I-137



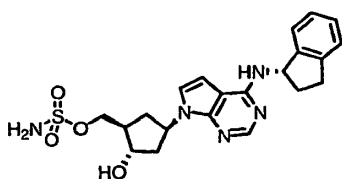
I-138



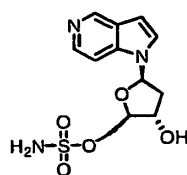
I-139



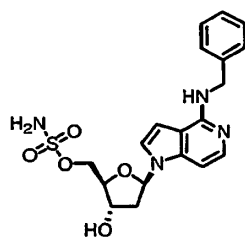
I-140



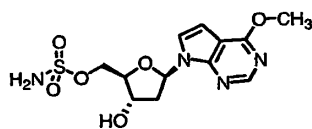
I-141



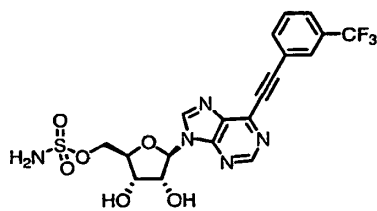
I-142



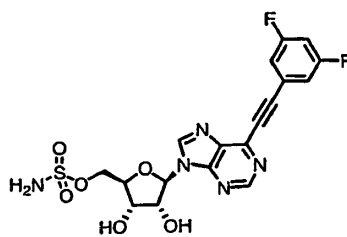
I-143



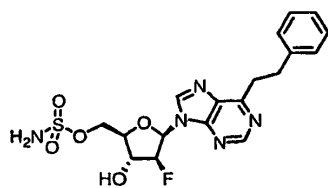
I-144



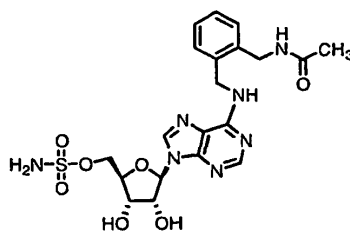
I-145



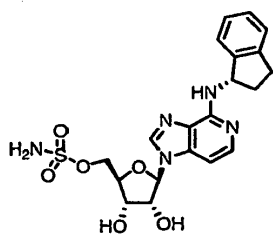
I-146



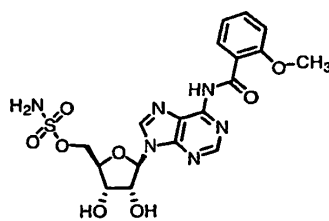
I-147



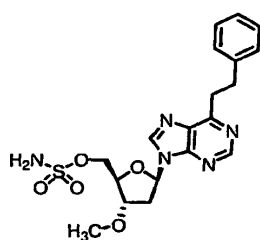
I-148



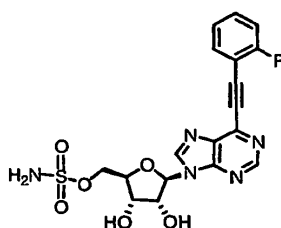
I-149



I-150



I-151



I-152

Los compuestos de la tabla 1 anterior también se pueden identificar mediante los nombres químicos siguientes:
Nombre químico

5 I-1:

Sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-2:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

10 I-3:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{2-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-4:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

15 I-5:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-(feniletinil)-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-6:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-(bencilamino)-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-7:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(ciclohexilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-8:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-6-(indenilmetil)amino)-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuran-2-il)metilo

5 I-9:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-10:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

10 I-11:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(3-metoxibencil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-12:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-13:

15 N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida

I-14:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo

20 I-15:

N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida

I-16:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-clorofenil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

25 I-17:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-feniletil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-18:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-amino-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

30 I-19:

N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-(bencilamino)-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida

I-20:

N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(((1S)-2-hidroxi-1-feniletil)amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida

35 I-21:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-metoxietil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-22:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(((5-metilpirazin-2-il)metil)amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo

ES 2 390 803 T3

I-23:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-24:

5 Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-25:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[2-morfolin-4-ilet]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-26:

10 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[piperidin-4-ilmetil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-27:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[2-metoxibencil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-28:

15 Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[[[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]amino]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo

I-29:

Sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-(6-[[[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo

I-30:

20 Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[4-(trifluorometoxi)bencil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-31:

2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[[[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]etanosulfonamida

I-32:

25 2-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]etanosulfonamida

I-33:

N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[3-metoxibencil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida

I-34:

30 N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[2-fenoxietil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida

I-35:

N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[2-metoxietil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida

I-36:

35 N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[5-metilpirazin-2-il]metil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida

I-37:

N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[2-tienilmetil]amino]-9H-purin-9-il])tetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida

I-38:

- N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino]-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-39:
- 5 N-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-40:
- N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(4-metoxibencil)sulfanil]-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-41:
- Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
 10 I-42:
- N-[[[(2R,3S,4R,5R)-S-(6-[(2,2-difeniletíl)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-43:
- N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(1-naftil)amino]amino]-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-44:
- 15 N-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(1-benzotien-3-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-45:
- N-[[[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino]-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-46:
- 20 N-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
 I-47:
- Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-fluorobenzoil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
 I-48:
- 25 Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(fenilsulfonil)amino]-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metilo
 I-49:
- 2-[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(3,5-difluorobencil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida
 I-50:
- 2-[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida
 30 I-51:
- 2-[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(difenilmetil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida
 I-52:
- 2-[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida
 I-53:
- 35 Sulfamato de [(2S,4R,5R)-5-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
 I-54:
- Sulfamato de [(2R,3R,4R,5R)-5-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3-hidroxi-4-metoxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-55:

Sulfamato de ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo

I-56:

5 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-57:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-58:

10 Sulfamato de (R)-1-((2S,3S,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)etilo

I-59:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-[6-fenil-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo

I-60:

Sulfamato de (2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-[6-((S)-indan-1-ilamino)-purin-9-il]-tetrahidro-furan-2-ilmetilo

15 I-61:

Sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3-hidroxi-4-metoxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-62:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]-metilo

20 I-63:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-64:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo

25 I-65:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-fluorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-66:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-67:

30 Sulfamato de ((2R,3S,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-68:

N-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metil]-sulfamida

35 I-69:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(E)-2-fenilvinil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-70:

Sulfamato de [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-etil-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo

- I-71:
Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(2-clorofenil)etinil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
- I-72:
N-(((2R,3R,4S,5R)-5-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il]-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida
- 5 I-73:
Sulfamato de [(2R,3R,4S,5R)-3-hidroxi-5-(6-isobutil-9H-purin-9-il)-4-metoxitetrahidrofuran-2-il]metilo
- I-74:
Sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-4-hidroxi-3-metoxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- 10 I-75:
Sulfamato de {(2R,3R,4R,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-76:
N-(((2R,3R,4R,5R)-5-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida
- 15 I-77:
2-((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida
- I-78:
Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-isobutil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo
- 20 I-79:
Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]ciclopentil}-metilo
- I-80:
Sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-(6-metil-9H-purin-9-il)ciclopentil]metilo
- I-81:
2-[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-(6-isobutil-9H-purin-9-il)ciclopentil]-etanosulfonamida
- 25 I-82:
2-[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-(6-isobutil-9H-purin-9-il)ciclopentil]-etanosulfonamida
- I-83:
N-(((1R,2R,3S,4R)-4-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il]-2,3-dihidroxi-3-metilciclopentil)metil)sulfamida
- 30 I-84:
Sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[4-(2-feniletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-85:
Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-3-metil-4-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]-ciclopentil}metilo
- I-86:
N-(((2R,3S,4R,5R)-5-[4-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida
- 35 I-87:

- N-(((1R,2R,3S,4R)-4-{6}[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil)metil]sulfamida
I-88:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6}-[(3-fluorofenil)etinil]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-89:
- 5 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(2-trifluorometilfenil)etinil]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo
I-90:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(2-metoxifenil)etinil]-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metilo
I-91:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6}-[(4-clorofenil)etinil]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-92:
- 10 Sulfamato de ((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metilo
I-93:
- Sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo
I-94:
- 15 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(2-furil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-95:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(ciclopropiletinil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-96:
- Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(6-propil-9H-purin-9-il)ciclopentil]metilo
I-97:
- 20 Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(6-isobutil-9H-purin-9-il)ciclopentil]metilo
I-98:
- Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-isobutil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo
I-99:
- 25 Sulfamato de [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-hidroxi-4-metoxitetrahidrofuran-2-il]metilo
I-100:
- 2-((2R,3S,4R,5R)-5-{6}-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida
I-101:
- 30 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6}-[(4-bromofenil)etinil]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-102:
- Sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-103:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6}-[(3-bromofenil)etinil]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-104:
- 35 Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-metil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-105:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-106:

5 Sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo

I-107:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-fluorofenil)etini]l)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-108:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(anilino)carbonil]amino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

10 I-109:

Sulfamato de {(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentil}metilo

I-110:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(2,4-difluorofenil)etini]l)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-111:

15 Sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo

I-112:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-bromobenzoil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-113:

20 Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[2-(trifluorometil)fenil]etini]l)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-114:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopropil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo

I-115:

N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida

25 I-116:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[2-(metoxibenzoil)amino]metil]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-117:

Sulfamato de {(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-[5-yodo-4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo

30 I-118:

Sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-119:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-clorobenzoil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-120:

35 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]metil]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-121:

- Sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1H)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino-9H-purin-9-il]-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il})metilo
- I-122:
- 5 Sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-123:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(4-metoxifenil)etnil]-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-124:
- Sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-etil-4-(2-feniletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- 10 I-125:
- Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(3,5-difluorobenzoi)amino]metil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-126:
- N-[(2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-fluorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
- 15 I-127:
- Sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-{6[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
- I-128:
- Sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[4-(benzoi)amino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-129:
- 20 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(benzoi)amino]metil}-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-130:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-131:
- 25 Sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-[3-(dietilamino)prop-1-in-1-il]-4-(2-feniletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-132:
- Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-etil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo
- I-133:
- 30 Sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-(5-etil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo
- I-134:
- Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(3-clorofenil)etnil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-135:
- Sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-etnil-4-(2-feniletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- 35 I-136:
- Sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo
- I-137:

Sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(2-metoxietil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo

I-138:

Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentil}metilo

I-139:

- 5 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-140:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(2-bromofenil)etinil]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-141:

- 10 Sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo

I-142:

Sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(1H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-143:

- 15 Sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-1-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo

I-144:

Sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(4-metoxi-7H-pirrololo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

I-145:

Sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[3-(trifluorometil)fenil]fenil]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo

- 20 I-146:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(3,5-difluorofenil)etinil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

I-147:

Sulfamato de {(2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuran-2-il}metilo

I-148:

- 25 Sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-({2-[(acetilamino)metil]bencil}amino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo

I-149:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

- 30 I-150:

Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(2-metoxibenzoil)amino]-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metilo

I-151:

Sulfamato de {(2R,3S,5R)-3-metoxi-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo

I-152:

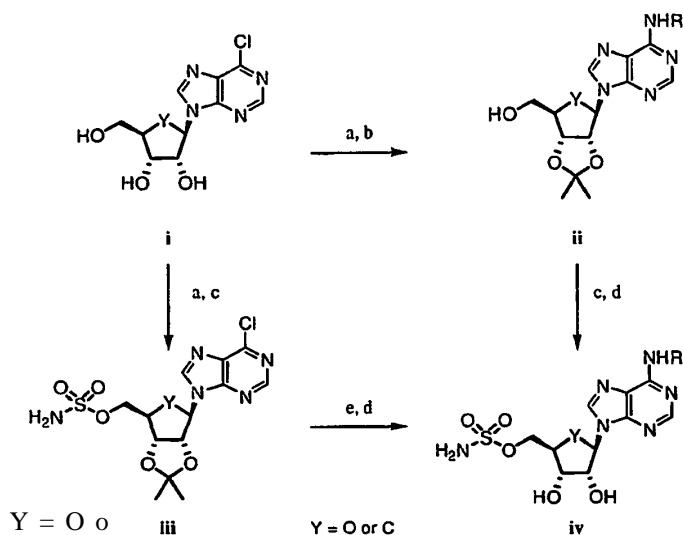
- 35 Sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(2-fluorofenil)etinil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metilo

Metodología de síntesis general

Los compuestos de esta invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en el área para compuestos análogos, como los ilustrados por los esquemas generales siguientes, y por referencia a los ejemplos

preparativos que se muestran más adelante. En particular, los compuestos de la invención se pueden preparar por diversos métodos conocidos en el área de la química orgánica y de la síntesis de análogos nucleósidos y nucleótidos en particular. Por ejemplo, revisiones generales de la preparación de análogos nucleósidos y nucleótidos se incluyen en "Chemistry of Nucleosides and Nucleotides," Ed. L.B. Townsend, Plenum Press, 1991; y S. Simons, "Nucleoside Mimetics Their Chemistry and Biological Properties," Gordon and Breach Science Publishers, 2001.

Esquema 1



Reactivos y condiciones: a: 2,2-Dimetoxipropano, pTsOH, acetona; b: amina, TEA, EtOH, reflujo o irradiación con microondas; c: H₂NSO₂Cl, TEA, DMF, AcCN; d: TFA-agua; e: quinuclidina, EtOH, después amina.

El esquema 1 anterior muestra una ruta general para los compuestos de fórmula (IV-A). Los materiales de partida para las síntesis o bien se pueden adquirir de fuentes comerciales, o son conocidos, o se pueden preparar por técnicas de rutina conocidas en el área. El compuesto i (Y = O: disponible comercialmente; Y = C: Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 3075-308) se convierte en el compuesto ii o iii mediante tratamiento con 2,2-dimetoxipropano en presencia de un ácido como ácido para-toluenosulfónico en un solvente adecuado como acetona (a). Se comprenderá que se pueden utilizar estrategias alternativas de grupos protectores que faciliten la derivatización del alcohol primario (posición 5') de los nucleósidos, que son conocidas por los expertos en el área y se enseñan en Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 3ª edición, 1999.

Luego de la introducción del grupo protector, el desplazamiento de un grupo saliente de la posición 6 de una purina, mediante por ejemplo un nucleófilo amina, es conocido y produce análogos nucleósidos derivatizados en la posición 6. Se adaptaron procedimientos de los descritos por Golding (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1997, 185). Por ejemplo, el compuesto ii es producido mediante tratamiento con una amina primaria, en presencia de una amina terciaria como trietilamina y un solvente adecuado como EtOH o agua, en condiciones como reflujo o microondas (b). El compuesto iv puede ser producido mediante tratamiento del compuesto ii resultante con clorosulfonamida, en un solvente adecuado como acetonitrilo, y una base como trietilamina en un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida (c), seguido de tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético en un solvente adecuado como agua (d).

Alternativamente, se puede llevar a cabo una sulfamoylación antes de la reacción con una amina nucleófila. Por lo tanto, luego de la introducción del grupo protector, la sulfamoylación del alcohol desprotegido se puede lograr mediante reacción con clorosulfonamida en un solvente adecuado como acetonitrilo, y una base como trietilamina en un solvente adecuado como N,N-dimetilformamida (c), para proporcionar el compuesto iii. El compuesto iv se puede producir después mediante adición de una amina primaria a una solución del compuesto iii en un solvente adecuado como etanol, en presencia de una base adecuada como quinuclidina (e), seguido del tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético y un solvente adecuado como agua (d).

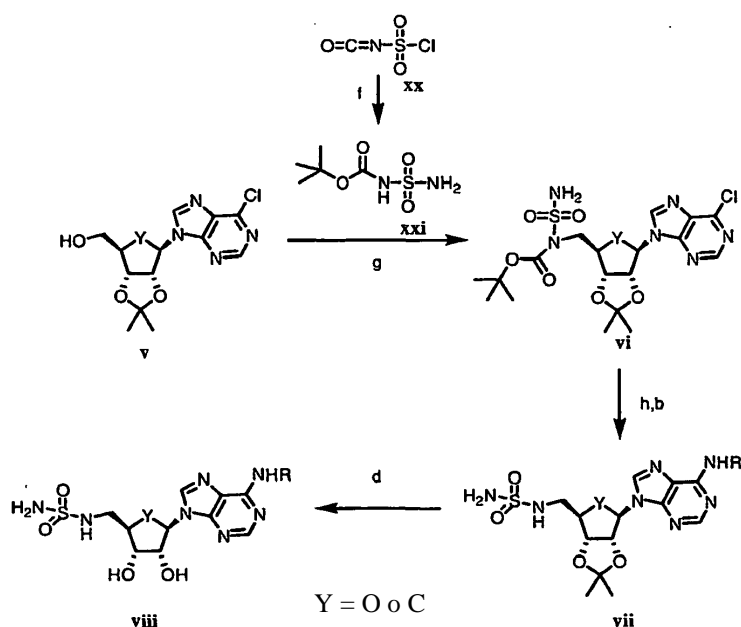
Los compuestos de fórmula (I-A) en los que R¹ es un sustituyente amida o sulfonamida se pueden preparar mediante reacción del grupo 6-amino de un derivado adenosina adecuadamente protegido con un ácido carboxílico o cloruro de sulfonilo, adecuadamente activado.

Algunas realizaciones implican la derivatización del residuo de ribosa, además de la sulfamoylación en la posición 5'. Los ejemplos incluyen ribonucleósidos 2'-C-ramificados, derivados desoxi, derivados fluoro-desoxi y compuestos O-alkilados. Dichos compuestos se pueden preparar acoplado un derivado de ribosa adecuadamente

protegido a una base purina. Los métodos para efectuar esta reacción de acoplamiento son conocidos por los expertos en el área, por ejemplo el método enseñado por Vorbruggen H. et. al. "Handbook of Nucleoside Synthesis", John Wiley and Sons, 2001. Los grupos protectores adecuados también son conocidos por los expertos en el área, se pueden encontrar descritos por ejemplo, en Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 3ª edición, 1999. En una realización particular, se pueden preparar derivados 2'-C-metilados siguiendo los procedimientos descritos en Franchetti (J. Med. Chem.1998, 41,1708) y Wolfe (J. Org. Chem.1997, 62,1754).

Algunas realizaciones implican la derivatización del residuo de purina, además de la sulfamoiación en la posición 5'. Los ejemplos incluyen los anillos A-ii, A-iii, A-iv, A-v, A-vi y A-vii. Dichos compuestos se pueden preparar acoplado un derivado de ribosa adecuadamente protegido a esas bases. Los métodos para efectuar esta reacción de acoplamiento son conocidos por los expertos en el área, por ejemplo el método enseñado por Vorbruggen H. et. al. "Handbook of Nucleoside Synthesis", John Wiley and Sons, 2001. Los grupos protectores adecuados también son conocidos por los expertos en el área y se pueden encontrar descritos por ejemplo en Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 3ª edición, 1999. En una realización particular, se pueden preparar análogos 2'-desoxi-ribosa acoplado cloruro de 1-a-cloro-2-desoxi-3,5-bis(p-toluoil)- α -D-ribofuranosilo con diversos análogos básicos nucleósido siguiendo los procedimientos descritos en Robins (J. Am. Chem. Soc 1984, 106, 6379).

Esquema 2

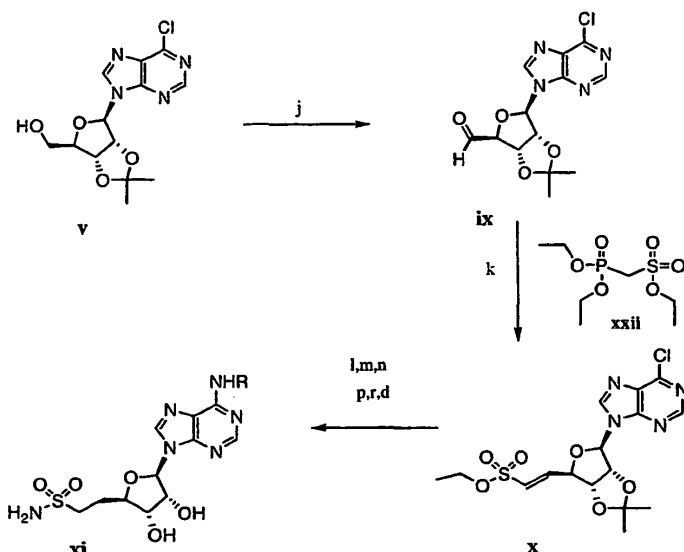


Reactivos y condiciones: f) tert-BuOH, NH₃; g) Ph₃P, DIAD, EtOAc; h) TFA, DCM; b) amina, TEA, EtOH, reflujo o irradiación con microondas; d) TFA-agua.

De manera análoga a la preparación de derivados sulfamato del compuesto (IV-A) descrita en el esquema 1, los derivados sulfamida se pueden preparar en la posición 5'. El esquema 2 anterior muestra una ruta general para la síntesis de los los compuestos de fórmula (II-A).

Por ejemplo, el compuesto v, preparado de acuerdo con el paso (a) del esquema I anterior, se puede tratar con (aminosulfonyl)carbamato de tert-butilo (compuesto xxi), en presencia de trifenilfosfina y un azodicarboxilato (g) para formar el compuesto sulfamida vi. La desprotección de la sulfamida mediante tratamiento con un ácido como ácido trifluoroacético, en un solvente apropiado como diclorometano (h), seguida del tratamiento con una amina primaria en presencia de una amina terciaria como trietilamina y un solvente adecuado como EtOH o agua, en condiciones como reflujo o microondas (b), proporciona después el compuesto vii. El compuesto vii se trata después con un ácido, como ácido trifluoroacético en un solvente adecuado como agua (d) para formar el compuesto viii.

Esquema 3



Reactivos y condiciones: j) Periodinano de Dess-Martin, DCM; k) n-BuLi, THF; l) NaBH₄, EtOH; m) Bu₄NI, acetona, reflujo; n) SO₂Cl₂, DCM, DMF; p) NH₃, MeOH; r) amina, DIPEA, EtOH, reflujo o irradiación con microondas; d) TFA-agua.

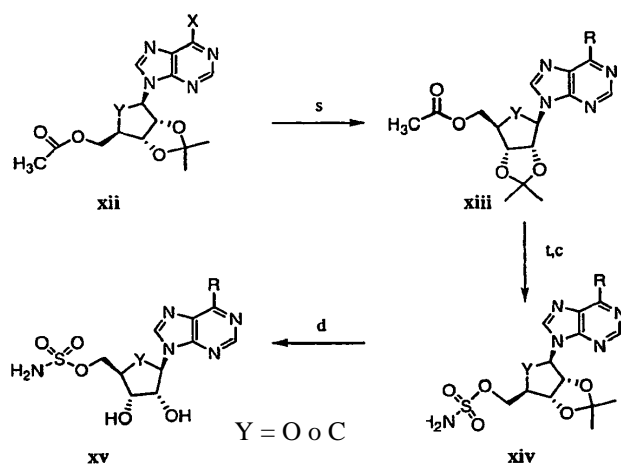
5

Además, análogamente a la preparación de derivados sulfamato del compuesto (IV-A) descrita en el esquema 1, se pueden preparar derivados sulfonamida en la posición 5'. El esquema 3 anterior muestra una ruta general para la síntesis de los los compuestos de fórmula (III-A).

Por consiguiente, la oxidación del alcohol del compuesto v (preparado como en el paso (a) del esquema 1) con un oxidante estándar, como periodinano de Dess-Martin y diclorometano (j) proporciona el aldehído ix. El tratamiento del compuesto ix con un éster fosforilo del ácido metanosulfónico (xxii) y n-butililitio en un solvente apropiado, como tetrahidrofurano (k) produce el compuesto alqueno x. La reducción y la subsiguiente interconversión del grupo funcional del compuesto x, por ejemplo en los pasos, (l), (m), (n), (p), (r) y (d), dan el compuesto sulfonamida xi.

10

Esquema 4



15

Reactivos y condiciones: s) cuando X = Cl y R = alquilo, entonces (PPh₃)₄Pd, RZnCl, THF calor; o cuando X = Br y R = arilo, entonces Ar-B(OH)₂, Pd(dppf)Cl₂, DCM, K₃PO₄, dioxano, calor; o cuando X = Br y R = acetileno, entonces RC≡CH, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, DIPEA, DMF, calor; o cuando X = I y R = acetileno entonces RC≡CH, Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, DIPEA, DMF; t) NH₃/MeOH; c) H₂NSO₂Cl, TEA, DMF, AcCN; d) TFA, agua.

El esquema 4 anterior muestra una síntesis general de los compuestos de fórmula (IV-A), en los que R¹ es un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos. El compuesto xii se puede preparar mediante reacción del compuesto v (preparado según se describe antes en el esquema 2) con piridina, dimetilaminopiridina y anhídrido acético en cloruro de metileno.

20

Los compuestos xiii se pueden producir mediante introducción de diversas funcionalidades alquilo o arilo en la posición 6 del anillo de purina a través de un acoplamiento catalizado con paladio con un reactivo organometálico, ácido arilborónico o alquino, adecuados (por ejemplo, esquema 4 paso (s)). Los procedimientos de síntesis son conocidos en el área y se pueden adaptar según sea pertinente. Por ejemplo los procedimientos descritos en este documento fueron adaptados de los descritos en, por ej., Lakshman (J. Am. Chem. Soc. 2001,123, 7779); Hocek (Collect. Czech. Commun., 2001, 66, 483; Robins (Org. Lett., 2004, 6, 2917). Por una reseña de rutas asistidas con paladio para análogos nucleósidos véase Agrofoglio (Chem. Rev., 2003,103,1875).

El tratamiento del compuesto xiii resultante con amoníaco en metanol, seguido de los pasos (c) y (d) según se describe antes en el esquema 1, produce la síntesis del compuesto xv 5'-sulfamiloado.

Si bien el esquema 4 representa la síntesis de la fórmula (IV-A), los procedimientos se pueden adaptar fácilmente para la síntesis de compuestos de las fórmulas (II-A), (III-A), (II-B), (III-B) y (IV-B) usando procedimientos análogos provistos en todos los esquemas generales y ejemplos, así como la aplicación de rutas de síntesis sustitutas conocidas en el área.

Un técnico con experiencia en el área comprenderá que son posibles numerosas variaciones en las condiciones de reacción, incluidas variaciones en el solvente, los reactivos, los catalizadores, y las temperaturas y los tiempos de reacción, para cada una de las reacciones descritas. También son posibles rutas de síntesis alternativas.

Usos de los compuestos de la invención

Los compuestos de esta invención son inhibidores útiles de la actividad de la enzima E1. En particular, los compuestos están diseñados para ser inhibidores de NAE, UAE y/o SAE. Inhibidores pretende incluir compuestos que reducen los efectos promotores de las enzimas E1 en la conjugación de las ubl con las proteínas diana (p. ej. reducción de ubiquitinación, nedilación, sumoilación), reducen la señalización intracelular mediada por la conjugación de las ubl y/o reducen la proteólisis mediada por la conjugación de las ubl (p. ej., inhibición de la ubiquitinación y la proteólisis dependientes de culina (p. ej., la vía de ubiquitina-proteasoma)). Por lo tanto, se puede analizar la capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir a la enzima E1 in vitro o in vivo, o en modelos celulares o animales según los métodos provistos más detalladamente en este documento o métodos conocidos en el área. Se puede evaluar directamente la capacidad de los compuestos para unirse a, o mediar la actividad de, la enzima E1. Alternativamente, se puede evaluar la actividad de los compuestos a través de ensayos celulares indirectos, o ensayos de los efectos en etapas posteriores de la activación de E1 para evaluar la inhibición de los efectos posteriores de la inhibición de E1 (p. ej., inhibición de la ubiquitinación y la proteólisis dependientes de culina). Por ejemplo, la actividad se puede evaluar mediante detección de sustratos conjugados a ubl (p. ej., E2 conjugadas a ubl, culinas nediladas, sustratos ubiquitinados, sustratos sumoilados); detección de la estabilización posterior de sustratos proteicos (p. ej., estabilización de p27, estabilización de IκB); detección de la inhibición de la actividad de UPP; detección de los efectos en etapas posteriores de la inhibición de la proteína E1 y la estabilización del sustrato (p. ej., ensayos con reportero, p. ej., ensayos con reportero NFκB, ensayos con reportero p27). Los ensayos para evaluar las actividades se describen más adelante en la sección experimental y/o son conocidos en el área.

Una realización de esta invención se refiere a una composición que contiene un compuesto de esta invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se comprenderá que los compuestos de esta invención se pueden derivatizar en los grupos funcionales para proporcionar derivados profármacos que sean capaces de convertirse nuevamente en los compuestos originales in vivo. Los ejemplos de dichos profármacos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo o ésteres de pivaloiloximetilo derivados de un grupo hidroxilo del compuesto, o un residuo carbamoilo derivado de un grupo amino del compuesto. Además, todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención, similares a los ésteres o carbamatos metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos originales descritos en este documento in vivo, están comprendidos por el alcance de esta invención.

Si las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se utilizan en esas composiciones, las sales se derivan preferentemente de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Por una reseña de las sales adecuadas, véase p. ej, Berge et al. J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Los ejemplos no limitantes de las sales de adición de ácido adecuadas incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Las sales de adición de base adecuadas incluyen, pero no exclusivamente, sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos como arginina, lisina y demás.

- 5 En ciertas realizaciones particulares, la invención se refiere a una sal de adición de base de un compuesto de fórmula I formada por desprotonación del residuo sulfamato ($X = O$), el residuo sulfamida ($X = NH$) o el residuo sulfonamida ($X = CH_2$), según sea pertinente. En algunas de dichas realizaciones, la invención se refiere a una sal de sodio o potasio de un compuesto de fórmula I.

- 10 Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes como haluros de alquilo inferiores, por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen consecuentemente productos solubles o dispersables en agua o aceite.

- 15 La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento se refiere a un material que es compatible con un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, y que es adecuado para suministrar un principio activo en el sitio diana sin poner fin a la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si los hubiera, asociados con el vehículo son preferentemente acordes con una relación riesgo/beneficio razonable para el uso al que está destinado el principio activo.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar por métodos bien conocidos en el área como los procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización o emulsión, entre otros. Las composiciones se pueden producir en diversas formas que incluyen gránulos, precipitados o particulados, polvos, incluidos los polvos liofilizados, rotoevaporados o secados por aspersion, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores del pH, tensioactivos, solubilizantes, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de éstos.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas, usando un líquido como, pero no exclusivamente, un aceite, agua, un alcohol y combinaciones de éstos. Se pueden incluir solubilizantes como ciclodextrinas. Se pueden agregar tensioactivos, suspendentes o emulsionantes farmacéuticamente adecuados, para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, como, pero no exclusivamente, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceite de oliva. La preparación en suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones en suspensión también pueden incluir alcoholes como, pero no exclusivamente, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. También se pueden usar ésteres en las formulaciones en suspensión por ej., pero no exclusivamente, poli(etilenglicol), hidrocarburos del petróleo como aceite mineral y petrolato; y agua.

- 30 Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en esas composiciones incluyen, pero no exclusivamente, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras como fosfatos y carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezcla de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de la lana.

- 35 De conformidad con una realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante inhalación de aerosol, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término "parenteral" como se usa en este documento incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal o técnicas de infusión. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intravenosa o subcutánea. Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para que sean de acción rápida, de liberación rápida o de acción prolongada. Además, los compuestos se pueden administrar de forma local en vez de sistémica, como la administración (por ej., mediante inyección) en el sitio del tumor.

- 40 Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Esas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas utilizando dispersantes o humectantes y suspendentes adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico aceptable para uso parenteral, como por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos, estériles, como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo

blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados glicérido son útiles en la preparación de inyectables, porque son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de castor, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Esas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un alcohol de cadena larga como diluyente o dispersante por ej. carboximetilcelulosa o dispersantes similares, que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluidas las emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados como Tweens, Spans y otros emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan corrientemente en la fabricación de formas de dosificación sólidas o líquidas u otras, farmacéuticamente aceptables, también se pueden utilizar con fines de formulación. Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, como inyección en bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica para inyección puede estar en ampollas o en envases multidosis.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral incluidas, pero no exclusivamente, cápsulas, comprimidos y suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los excipientes que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan habitualmente lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes son útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con emulsionantes y suspensivos. Si se desea, también se pueden agregar ciertos edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Éstos se pueden preparar mezclando el principio activo con un vehículo no irritante que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por consiguiente se funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluidas las enfermedades oculares, cutáneas o del tubo digestivo inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de esas áreas o esos órganos.

La aplicación tópica para el tubo digestivo inferior se puede efectuar mediante la formulación de supositorios rectales (véase antes) o en una formulación en enema adecuada. También se pueden usar tópicamente formulaciones en parches transdérmicos. Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una pomada adecuada que contenga el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no exclusivamente, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, un compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una loción o crema adecuadas que contengan los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Entre los vehículos adecuados se encuentran, pero no exclusivamente, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado, o preferentemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado, con o sin conservante como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para uso oftálmico, las composiciones se pueden formular en una pomada como vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar mediante un aerosol nasal o por inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en el área de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles en aplicaciones terapéuticas relacionadas con trastornos como los descritos en este documento (p. ej., trastornos de proliferación como cánceres, trastornos inflamatorios y neurodegenerativos). Preferentemente, la composición se formula para administración a un paciente que sufre, o corre el riesgo de presentar, una recaída del trastorno pertinente que está en tratamiento. El término "paciente" según se usa en este documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son las formuladas para administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas farmacéuticas mencionadas precedentemente que contengan una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se encuentra dentro de los límites de la experimentación de rutina y por consiguiente, bien comprendidas por el alcance de la invención actual. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro agente terapéutico. Preferentemente, ese otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a los pacientes que tienen el trastorno, la enfermedad o la afección que se está tratando.

Mediante "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere dar a entender una cantidad suficiente de un compuesto o una composición, ya sea mediante administración de una o varias dosis, para causar una disminución detectable en la actividad de la enzima E1 y/o la gravedad del trastorno o la enfermedad que se está tratando. "Cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad suficiente para tratar una célula, demorar o evitar el avance del trastorno o la enfermedad que se está tratando (p. ej., evitar el crecimiento de otro tumor de un cáncer, evitar una respuesta inflamatoria adicional), mejorar, aliviar, mitigar o cambiar la condición de los síntomas del trastorno en un sujeto, más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. La cantidad de inhibidor de la enzima E1 requerida dependerá del compuesto o la composición particular que se está administrando, del tipo de trastorno que se está tratando, de la vía de administración y del espacio de tiempo necesario para tratar el trastorno. También se debe comprender que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores, como la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, las combinaciones de fármacos, el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. En ciertos aspectos cuando el inhibidor se administra en combinación con otro agente terapéutico, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención, no será generalmente mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que contuviera ese agente terapéutico como único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional variará entre alrededor de 50% y alrededor de 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que contenga ese agente como el único principio terapéuticamente activo.

Una realización de la invención se refiere a un método para inhibir o disminuir la actividad enzimática de E1 en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto de esta invención o una composición que contenga un compuesto de la invención. La muestra, según se usa en este documento, incluye, pero no exclusivamente, muestras que contienen la enzima E1 purificada o parcialmente purificada, cultivos celulares o extractos de cultivos celulares; células o líquidos obtenidos por biopsia de un mamífero, o sus extractos; cualquier líquido corporal (p. ej., sangre, suero, saliva, orina, 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.

En otra realización, la invención proporciona un método para tratar a un paciente que tiene un trastorno, un síntoma de un trastorno, o corre el riesgo de presentar o sufrir recaída de un trastorno, que comprende administrar al paciente un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Tratar puede ser curar, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, mejorar, paliar, cambiar la condición de, o afectar, el trastorno, los síntomas del trastorno o la predisposición al trastorno. Sin querer adherir a ninguna teoría en particular, se cree que el tratamiento causa la inhibición del crecimiento, la ablación o la muerte, de una célula o un tejido in vitro o in vivo, o que reduce de otra manera la capacidad de una célula o un tejido (p. ej., una célula aberrante o un tejido enfermo) para actuar de mediador de un trastorno, por ejemplo un trastorno como los descritos en este documento (p. ej., un trastorno proliferativo como un cáncer o un trastorno inflamatorio). Según se usa en este documento, "inhibir el crecimiento" o "inhibición del crecimiento" de una célula o un tejido (p. ej., una célula proliferativa o un tejido tumoral) se refiere a enlentecer, interrumpir, detener o parar su crecimiento y las metástasis y no necesariamente indica la eliminación total del tumor.

Las enfermedades a las que se aplican incluyen los trastornos en los cuales la inhibición de la actividad enzimática de E1 es perjudicial para la supervivencia y/o la expansión de las células o tejidos enfermos (p. ej., células que son sensibles a la inhibición de E1; la inhibición de la actividad de E1 desestabiliza los mecanismos de la enfermedad; la reducción de la actividad de E1 estabiliza proteínas que son inhibidoras de los mecanismos de la enfermedad; la reducción de la actividad de E1 produce una inhibición de las proteínas que son activadoras de los mecanismos de la enfermedad). Las enfermedades a las que se aplica también pretenden incluir cualquier trastorno, enfermedad o afección que requiera una actividad de culina y/o ubiquitinación eficaz, donde dicha actividad puede ser regulada disminuyendo la actividad enzimática de E1 (por ej., actividad de NAE y UAE).

Por ejemplo, los métodos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos que implican proliferación celular incluidos, pero no exclusivamente, trastornos que requieren una vía eficaz de ubiquitinación y proteólisis dependiente de culina (por ejemplo la vía de ubiquitina-proteasoma) para el mantenimiento y/o el empeoramiento del estado patológico. Los métodos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados a través de proteínas (p. ej., activación de NFκB, activación de p27^{KIP}, activación de p21^{WAF/CIP1}, activación de p53) que son regulados por la actividad de E1 (p. ej., actividad de NAE, actividad de UAE, actividad de SAE). Los trastornos pertinentes incluyen trastornos proliferativos, fundamentalmente cánceres y trastornos inflamatorios (como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, dermatosis (p. ej., dermatitis atópica, psoriasis), trastornos proliferativos vasculares (como aterosclerosis, reestenosis), enfermedades autoinmunitarias (p. ej., esclerosis múltiple, rechazo de tejidos y órganos)); así como inflamación asociada con infección (p. ej., respuestas inmunitarias), trastornos neurodegenerativos (como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la neurona motora, dolor neuropático, trastornos por expansión de trinucleótidos repetidos, astrocitoma y neurodegeneración como resultado de enfermedad hepática alcohólica, lesión isquémica (p. ej., accidente cerebrovascular) y caquexia (e.g.,

destrucción acelerada de las proteínas musculares que acompaña varios estados fisiológicos y patológicos, (como lesión nerviosa, ayuno, fiebre, acidosis, infección por VIH, cáncer y ciertas endocrinopatías)).

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para el tratamiento del cáncer. Según se usa en este documento, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por una proliferación celular incontrolada y sin regulación, una diferenciación celular disminuida, una inadecuada capacidad para invadir el tejido circundante y/o la capacidad para establecer nuevos tumores en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no exclusivamente, tumores sólidos y tumores hematógenos. El término "cáncer" abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. El término "cáncer" abarca además cánceres primarios y metastásicos.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos no limitante de tumores sólidos que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, incluido el cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluido el cáncer de próstata dependiente e independiente de andrógenos; cáncer renal, incluido por ejemplo el carcinoma celular renal metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, incluido por ejemplo cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma bronquioalveolar (BAC), y adenocarcinoma de pulmón; cáncer de ovario, incluido por ejemplo el cáncer primario de peritoneo o epitelial progresivo de ovario; cáncer de cuello de útero; cáncer gástrico; cáncer esofágico; cánceres de cabeza y cuello, que incluye por ejemplo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, incluidos los tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, incluidos, p. ej., glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme del adulto y astrocitoma anaplásico del adulto; cáncer óseo; y sarcoma de tejidos blandos.

En algunas otras realizaciones, el cáncer es una neoplasia maligna hematológica. Los ejemplos no limitantes de neoplasias malignas hematológicas incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), incluidas CML en fase acelerada y CML en fase blástica (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no hodgkiniano (NHL), incluidos linfoma folicular y linfoma de células del manto; linfoma de linfocitos B; linfoma de linfocitos T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndrome mielodisplásicos (MDS), que incluye anemia resistente (RA), anemia resistente con sideroblastos en anillo (RARS), (anemia resistente con exceso de blastocitos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición de la invención se usan para tratar a un paciente que tiene, o corre el riesgo de, presentar o sufrir una recidiva de 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 pancreático. En ciertas realizaciones preferidas, el cáncer se selecciona el grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y cáncer hematológico.

Dependiendo del trastorno o afección particular que se va a tratar, en algunas realizaciones el inhibidor de la enzima E1 de la invención se administra conjuntamente con otro u otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, el o los otros agentes terapéuticos son los que se administran normalmente a los pacientes que tienen el trastorno o la afección que se está tratando. Según se usa en este documento, los medicamentos adicionales que se administran normalmente para tratar un trastorno o afección particular son conocidos como "adecuados para el trastorno o la afección que se está tratando".

El inhibidor de E1 de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una sola forma farmacéutica o como formas farmacéuticas diferentes. Cuando se administra como formas farmacéuticas diferentes, el otro agente terapéutico se puede administrar antes, simultáneamente, o luego de la administración del inhibidor de E1 de la invención.

En algunas realizaciones, el inhibidor de E1 de la invención se administra conjuntamente con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en citotóxicos, radioterápicos e inmunoterápicos adecuados para el tratamiento de trastornos proliferativos y cáncer. Los ejemplos no limitantes de citotóxicos adecuados para usar en combinación con los inhibidores de E1 de la invención incluyen: antimetabolitos, incluidos, por ej., capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina y metotrexato; inhibidores de la topoisomerasa, incluidos por ej., etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecán, irinotecán, doxorubicina y daunorubicina; alcaloides de la vinca, incluidos, p. ej., vincristina y vinblastina; taxanos, incluidos, por ej., paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, p. ej., cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antibióticos, incluidos p. ej., actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina y doxorubicina liposómica pegilada; agentes alquilantes como melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina y ciclofosfamida; incluidos, por ej., CC-5013 y CC-4047; inhibidores de la proteína tirosina cinasa, incluidos, por ej., mesilato de imatinib y gefitinib; inhibidores del proteasoma, incluidos, por ej., bortezomib, talidomida y análogos relacionados; anticuerpos, incluidos, por ej., trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

5 Otros ejemplos de principios activos con los cuales se pueden combinar los inhibidores de la invención incluyen antiinflamatorios como corticoesteroides, bloqueadores de TNF, II-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; inmunomoduladores e inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato y sulfasalazina; antibacterianos y antivirales; y medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer como donepezil, galantamina, memantina y rivastigmina.

A fin de que esta invención se comprenda mejor, se divulgan los ejemplos preparativos y evaluadores siguientes. Estos ejemplos tienen únicamente el propósito de ilustrar y no deben ser considerados como limitantes del alcance de la invención en modo alguno.

10 Ejemplos

Abreviaturas

AcCN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
ATP	trifosfato de adenosina
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
eq	equivalentes
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
ES+	modo electronebulización +ve
ES-	modo electronebulización -ve
FRET	transferencia de energía por resonancia de fluorescencia
h	horas
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
MeOH	metanol
MHz	megahertz

min	minutos
mL	mililitro
mM	milimolar
mm	milímetro
MS	espectro de masas
nM	nanomolar
NMR	resonancia magnética nuclear
pTsOH	ácido para-toluenosulfónico
t.a.	temperatura ambiente
T.r.	tiempo de retención
s	segundos
SDS	dodecil sulfato de sodio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Los métodos analíticos siguientes se utilizaron en la preparación y el análisis de los compuestos según se especifican en los ejemplos siguientes:

5 LCMS: los compuestos se analizaron en una columna Phenomenex Luna [C18, 30 x 4.6 mm, 5 μ m], velocidad de flujo 2.5 mL/min.

Método del ácido fórmico: fase móvil A consistente en 5% de acetonitrilo/agua/0.1% de ácido fórmico y fase móvil B de 99% acetonitrilo/agua/0.1% de ácido fórmico.

10 Método del acetato de amonio: fase móvil A consistente en 1% de acetonitrilo/acetato de amonio acuoso 10 mM y fase móvil B de 95% de acetonitrilo/acetato de amonio acuoso 10 mM. El ciclo de 5 min consistió en un gradiente de 5% a 100% de B en 3.5 min; 100% de B durante 1 min; 100% de B a 100% de A en 0.1 min; después reequilibrio con fase móvil A durante 0.49 min.

NMR: los espectros de protones se registraron en un espectrómetro ultrashield Bruker 300 o 400 M Hz. Los desplazamientos químicos se informan con respecto a metanol (δ 3.31) o dimetilsulfóxido (δ 2.50).

15 Microondas: todas las reacciones con microondas se llevaron a cabo usando un sistema 'Creator' Personal Chemistry operando en un modo de una sola cavidad a 2450 M Hz con una potencia máxima de 300 W. Las reacciones químicas se llevaron a cabo en tubos sellados con una capacidad de 0.5 a 8 mL y un corte de presión a 22 bar.

Ejemplo 1: sulfamato de ((2R,35,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofurano-2-il)metilo (I-2)

20 Paso a: [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetoxitetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metixanol

5 Se mezclaron 6-cloro- β -D-ribofuranosilpurina (8.17 g, 28.5 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (5.42 g, 28.5 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (17.5 mL, 142.5 mmol) en acetona (500 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después se le agregó solución acuosa saturada de NaHCO₃ (400 mL) y la mezcla se evaporó a presión reducida para eliminar la mayor parte de la acetona. El residuo acuoso remanente se extrajo después con cloroformo (4 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y después se evaporaron para dar el producto como un sólido amorfo blanco (9.22 g, 99%).

LCMS: T.r.1.22 min ES+ 327 (ácido fórmico).

Paso b: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]1,3]dioxol-4-il)metanol

10 Se agregaron [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (736 mg, 2.26 mmol), (S)-(+)-1-aminoindano (360 mg, 2.71 mmol) y trietilamina (380 μ L, 2.71 mmol) a etanol (2.5 mL) y la mezcla se calentó a 140 °C durante 10 minutos usando irradiación de microondas. La mezcla enfriada se diluyó con éter dietílico (5 mL) y el producto precipitado se aisló por filtración. Se aisló más producto de los filtrados por evaporación, seguida de recristalización de etanol/éter. La cantidad total fue de 630 mg, 66%.

15 LCMS: T.r.1.64 min ES+ 424 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

Una solución 2 M de clorosulfonamida en acetonitrilo se preparó de la manera siguiente:

20 Se agregó gota a gota con agitación ácido fórmico (2.3 mL, 60 mmol) a isocianato de clorosulfonilo (5.2 mL, 60 mmol), en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Una vez que se completó la adición y la mezcla solidificó se le agregó acetonitrilo (30 mL). La solución resultante se dejó en reposo bajo una fuente de ventilación de nitrógeno durante toda la noche a temperatura ambiente.

25 Se disolvieron ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (525 mg, 1.24 mmol) y trietilamina (260 μ L, 1.86 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 mL) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0° y se le agregó gota a gota solución de clorosulfonamida recién preparada (2 M) (0.93 mL, 1.86 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, hasta que se comprobó por LCMS que se había completado. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (20 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (2 x 10 mL), agua (10 mL) y se evaporó para dar un producto crudo, 445 mg (71%). Éste se utilizó sin purificación posterior.

30 LCMS: T.r.1.62 min ES+ 503 (ácido fórmico).

Paso d: ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-2)

35 Se disolvió sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (400 mg, 0.80 mmol) en una mezcla preformada de ácido trifluoroacético (1.8 mL) y agua (0.2 mL). La solución se dejó estar a temperatura ambiente durante 10 minutos y se evaporó hasta sequedad. Ésta se evaporó dos veces de metanol y el residuo se purificó por HPLC en fase reversa para producir 248 mg (67%) del compuesto final.

LCMS: T.r.1.27 min ES+ 463 (ácido fórmico).

40 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.31 (s, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.16 (br, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.19 (m, 4H), 5.97 (m, 2H), 5.67 (br, 1H), 5.47 (br, 1H), 4.63 (t, 1H, J = 4.9 Hz), 4.22 (m, 4H), 3.01 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.10 (br, 1H)

Ejemplo 2: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-10)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos b-d, usando 4-clorobencilamina en el paso b.

LCMS: T.r.1.23 min ES+ 471 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300MHz, d₆-DMSO): δ 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.35 (s, 4H), 5.94 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.63 (m, 1H), 4.31-4.11 (m, 4H).

Ejemplo 3: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(ciclohexilmetil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-7)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos b-d, usando ciclohexilmetilamina en el paso b.

5 LCMS: T.r. 1.15 min ES+ 443 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.28 (s,1H), 8.21 (s,1H), 7.84 (br s, 1H, 7.59 (s, 2H), 5.93 (d,1H, J = 5.3 Hz), 4.62 (m,1H), 4.31-4.11 (m, 4H), 1.68 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.94 (m,2H).

Ejemplo 4: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-clorofenil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4- dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-16)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos b-d, usando 4-cloroanilina en el paso b.

LCMS: T.r. 1.39 min ES+ 457 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.34 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 5.97 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.62 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.21 (m, 4H).

15 Ejemplo 5: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(2-feniletíl)amino]-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-17)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos b-d, usando fenetilamina en el paso b.

LCMS: T.r. 1.10 min ES+ 451 (ácido fórmico).

20 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.29 (s,1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (br s,1H), 7.57 (s, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 5.94 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 5.42 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 4.61 (dd, 1H, J = 5.5 Hz, J = 11.0 Hz), 4.30-4.11 (m, 4H), 3.71 (br s, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 8.2 Hz).

Ejemplo 6: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(3-metoxibencil)amino]-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-11)

25 Paso a: éster 6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il metílico del ácido sulfámico

Se disolvieron [6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-metanol (6.53 g, 20 mmol) y trietilamina (4.17 mL, 30 mmol) en DMF (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfriaron en baño de hielo. Después se le agregó una solución de clorosulfonamida (10 mL, 20 mmol) en el transcurso de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se agregaron otras dos porciones de clorosulfonamida (5 mL, 10 mmol) agitando la
30 mezcla de reacción durante 60 minutos después de cada adición. Después la mezcla se evaporó al vacío a 50 °C y el residuo se purificó por cromatografía en columna en sílice (120 g) usando gradiente de acetato de etilo de 0 a 100% en hexano para dar el producto deseado, como una espuma (6.88 g, 85%).

Paso b: cloruro de 1-[9-(2,2-dimetil-6-sulfamoiloxi-metiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-il)-9Hpurin-6-il]-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano

35 Se disolvió quinuclidina (785 mg, 7.06 mmol) en etanol (39 mL) y se agregaron 1.5 mL (0.2716 mmol) de la solución a éster 6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il metílico del ácido sulfámico (100 mg, 0.246 mmol) en un vial de 10 mL. El vial de la reacción se selló y se agitó durante 1 hora y después se evaporó hasta sequedad para dar el producto crudo que se usó directamente en el paso siguiente.

40 Paso c: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(3-metoxibencil)amino]-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-11)

Se disolvió 3-metoxibencilamina (4.0 eq, 0.986 mmol) en EtOH (1.5 mL) y se agregó al producto crudo descrito antes (0.246 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se trató con 1 mL de TFA/agua (9: 1) durante 20 minutos. La solución se evaporó y el producto se purificó por HPLC preparativa.

45 LCMS: T.r. 1.35 min, ES+ 467 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.36 (s,1H), 8.25 (s, 1H), 7.23 (t,1H, J = 7.9 Hz), 6.95 (s, 2H), 6.81 (d,1H, J = 7.1 Hz), 5.98 (d,1H, J = 5.2 Hz), 5.68 (br, 1H), 5.50 (br, 1H), 4.68 (dd, 2H, J = 7.8 Hz, J = 13.6 Hz), 4.26 (m, 4H), 3.73 (s, 3H).

Ejemplo 7: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-tienilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-8)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 2-metilaminotiofeno.

LCMS: T.r. 1.31 min, ES+ 443 (ácido fórmico).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.36 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 5.0 Hz), 5.98 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.65 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.47 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.88 (br, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.24 (m, 4H).

Ejemplo 8: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-22)

- 10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 3-metil-5-metilaminopirazina.

LCMS: T.r. 1.06 min, ES+ 453 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.50 (br, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 6.00 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 5.55 (br, 2H), 4.86 (br, 2H), 4.68 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.27 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).

- 15 Ejemplo 9: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(1S)-2-hidroxi-1-fenilet]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-23)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando (S)-alfa-hidroximetilbencilamina.

LCMS: T.r. 1.19 min, ES+ 467 (ácido fórmico).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.58 (br, 2H), 7.42 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.62 (br, 2H), 5.40 (br, 2H), 4.60 (q, 1H, J = 7.0 Hz), 4.20 (m, 4H), 3.76 (td, 2H, J = 11.1 Hz, J = 15.9 Hz).

Ejemplo 10: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(1R)-2-hidroxi-1-fenilet]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-24)

- 25 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando (R)-alfa-hidroximetilbencilamina.

LCMS: T.r. 1.23 min, ES+ 467 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.61 (s, 2H), 7.46 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.32 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.22 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 5.97 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.63 (br, 1H), 5.45 (br, 2H), 4.98 (br, 1H), 4.24 (m, 4H), 4.64 (br, 1H), 3.79 (td, 2H, J = 10.5 Hz, J = 15.6 Hz).

- 30 Ejemplo 11: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-63)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 3,4-metilenodioxibencilamina.

LCMS: T.r. 1.32 min, ES+ 481 (ácido fórmico).

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, 2H, J = 0.5 Hz), 5.98 (m, 3H), 5.64 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.46 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 4.66 (dd, 2H, J = 5.3 Hz, J = 10.7 Hz), 4.25 (m, 4H).

Ejemplo 12: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-metoxietil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-21)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando O-metiletanolamina

LCMS: T.r. 0.95 min, ES+ 405 (ácido fórmico).

- 40 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, CD_3OD): δ 8.39 (br, 2H), 6.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 4.78 (t, 1H, J = 5.1 Hz), 4.48 (m, 4H), 3.91 (br, 2H), 3.77 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 3.52 (m, 3H).

Ejemplo 13: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-pirrolidin-1-ilet]amino)-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-64)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando N-etilamino-tetrahidropirrol y se aisló como la sal de formiato

LCMS: T.r. 0.92 min, ES+ 444 (ácido fórmico).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.41 (s,1H), 8.34 (s,1H), 7.64 (s, 2H), 6.00 (d,1H, J = 5.3 Hz), 4.67 (t,1H, J = 5.2 Hz), 4.25 (m, 4H), 3.86 (br, 2H), 3.68 (br, 2H), 3.45 (d, 2H, J = 4.9 Hz), 3.10 (br, 2H), 1.95 (br, 4H).

Ejemplo 14: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-fluorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-65)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 4-fluorobencilamina.

LCMS: T.r. 1.38 min, ES+ 455 (ácido fórmico).

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.35 (s,1H), 8.25 (s,1H), 7.61 (s, 2H), 7.40 (dd, 2H, J = 5.7 Hz, J = 8.5 Hz), 7.13 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 5.97 (d,1H, J = 5.3 Hz), 5.64 (d,1H, J = 5.9 Hz), 5.46 (d,1H, J = 5.3 Hz), 4.68 (m, 2H), 4.24 (m, 4H).

Ejemplo 15: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-morfolin-4-ilet)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-25)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando N-etilaminomorfolina.

15 LCMS: T.r. 1.05 min, ES+ 460 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.41 (s,1H), 8.34 (s,1H), 7.64 (s, 2H), 6.00 (d,1H, J = 5.3 Hz), 4.26 (m, 4H), 5.57 (br, 2H), 4.67 (t,1H, J = 5.2 Hz), 3.88 (br, 8H), 3.42 (br, 4H).

Ejemplo 16: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-4)

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 1-metilamino naftaleno.

LCMS: T.r. 1.42 min, ES+ 487 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.46 (s,1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.94 (dd,1H, J = 2.7 Hz, J = 6.7 Hz), 7.81 (dd,1H, J = 1.8 Hz, J = 7.3 Hz), 7.57 (m, 4H), 7.43 (t,1H, J = 6.3 Hz), 5.95 (d,1H, J = 5.3 Hz), 5.61 (d,1H, J = 5.9 Hz), 5.44 (d,1H, J = 5.3 Hz), 5.18 (br, 2H), 4.64 (dd,1H, J = 5.0 Hz, J = 10.3 Hz), 4.21 (m, 4H).

25 Ejemplo 17: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(piperidin-4-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-26)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 4-metilamino piperidina y se aisló como la sal de formiato.

LCMS: T.r. 1.88 min, ES+ 444 (ácido fórmico).

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.35 (s,1H), 8.27 (s,1H), 7.64 (s, 2H), 5.98 (d,1H, J = 5.3 Hz), 4.66 (t,1H, J = 5.1 Hz), 4.25 (m, 4H), 3.36 (m, 4H), 2.86 (dd, 2H, J = 11.6 Hz, J = 23.0 Hz), 1.99 (br, 1H), 1.85 (d, 1H, J = 14.5 Hz), 1.37 (dd, 2H, J = 13.1 Hz, J = 24.6 Hz).

Ejemplo 18: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-metoxibencil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-27)

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 2-metoxibencilamina.

LCMS: T.r. 1.35 min, ES+ 467 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.37 (s,1H), 8.22 (s,1H), 7.62 (s, 2H), 7.24 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.13 (d,1H, J = 7.4 Hz), 7.01 (d,1H, J = 8.1 Hz), 6.87 (t,1H, J = 7.4 Hz), 5.98 (d,1H, J = 5.3 Hz), 5.65 (d,1H, J = 5.9 Hz), 5.47 (d,1H, J = 5.3 Hz), 4.69 (br, 2H), 4.26 (m, 4H), 3.87 (s, 3H).

40 Ejemplo 19: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-{6-[[2-(4-bencilpiperazin-1-il)etil]amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-28)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 1-N-etilamino(4-N-bencil)piperazina y se aisló como la sal de formiato.

LCMS: T.r. 0.94 min, ES+ 549 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.30 (s,1H), 7.97 (s,1H), 7.64 (s, 2H), 7.45 (m, 5H), 5.99 (d,1H, J = 5.3 Hz), 5.59 (br, 2H), 4.66 (t,1H, J = 5.1 Hz), 4.25 (m, 4H), 3.82 (br, 4H), 3.09 (br, 10H).

Ejemplo 20: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[4-(trifluorometoxi)bencil]amino]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-30)

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando 4-trifluorometoxibencilamina.

LCMS: T.r. 1.49 min, ES+ 521 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ 8.38 (s,1H), 8.27 (s,1H), 7.63 (s, 2H), 7.49 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.33 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 5.99 (d,1H, J = 5.3 Hz), 5.65 (d,1H, J = 5.9 Hz), 5.48 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.77 (br, 2H), 4.67 (dd,1H, J = 5.5 Hz, J = 10.9 Hz), 4.26 (m, 4H).

- 10 Ejemplo 21: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-6)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 6, paso c, usando bencilamina.

LCMS: T.r. 1.16 min, ES+ 437 (ácido fórmico).

- 15 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.25 (m, 2H) ppm 7.30 (m, 5H) ppm 6.06 (d, 1H, J = 4.9 Hz) ppm 4.64 (dd,1H, J = 4.3 Hz, J = 9.1 Hz) ppm 4.36 (m, 4H)

Ejemplo 22: N-[(2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida (I-15)

Paso a: (Aminosulfonil)carbamato de tert-butilo

- 20 Una solución de alcohol tert-butílico (5.930 g, 0.080 mol) en acetato de etilo (100 mL) se enfrió en un baño de acetonitrilo/hielo seco en atmósfera de nitrógeno y se le agregó gota a gota isocianato de clorosulfonilo (6.964 mL, 0.080 mol). La solución clara se agitó a alrededor de -40 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 h. Se cambió el baño de enfriamiento por un baño de cloroformo/hielo seco, se tapó el matraz de reacción con un dedo frío que contenía acetona/hielo seco, y se condensó amoníaco en la reacción durante 20 min para conducir a la rápida formación de un sólido blanco. La reacción se agitó a alrededor de -60 °C durante 3 h. Se retiraron el dedo frío y el
- 25 baño de enfriamiento y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente bajo una corriente de nitrógeno. Se le agregó agua (100 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se lavó una vez con EtOAc (50 mL). La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo/agua y se acidificó hasta pH 2 agregando gota a gota H₂SO₄ acuoso al 20% para obtener un precipitado blanco, que se aisló por filtración y se lavó con agua. El producto se secó durante toda la noche al vacío en un horno a 40 °C y se obtuvo como un sólido blanco (9.440 g, 60%).

- 30 LCMS: T.r. 1.07 min ES- 195 (ácido fórmico).

Paso b: (aminosulfonil){[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metil}carbamato de tert-butilo

- 35 Se disolvieron (2R,3R,4S,5R)-2-(6-cloro-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (6.352 g, 0.01944 mol), N-Boc-sulfamida (5.717 g, 0.02913 mol) y trifetilfosfina (6.119 g, 0.02333 mol) en acetato de etilo (200 mL) en atmósfera de nitrógeno y se le agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5.742 mL, 0.02916 mol). La solución se agitó durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (Hex/EtOAc 25% a 65%) para dar 5.460 g del producto como un sólido blanco y 1.40 g del producto con óxido de trifetilfosfina como impureza. Este segundo lote se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (Hex/EtOAc 20% a 60%). El producto se obtuvo como un sólido blanco (6.160 g, 63%).

- 40 LCMS: T.r.1.66 min ES+ 505 (ácido fórmico).

Paso c: N-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metil]sulfamida

- 45 Se trató (aminosulfonil){[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metil}carbamato de tert-butilo (6.160 g, 0.01220 mol) con ácido trifluoroacético/cloruro de metileno 1:2 (60 mL) durante 30 min. Se le agregó tolueno y la solución se concentró hasta sequedad para obtener un sólido blanco que se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (MeOH/DCM 1% a 6%). El producto se obtuvo como un sólido blanco (4.939 g, 83%).

LCMS: T.r. 1.18 min ES+ 405 (ácido fórmico).

Paso d: N-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metil]sulfamida

- 5 N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamida (4.100 g, 0.01013 mol), (S)-(+)-1-aminoindano (1.624 mL, 0.01266 mol) y trietilamina (3.529 mL, 0.02532 mol) se calentaron a reflujo en etanol (100 mL) durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita DCM/EtOAc 25% a 60%). El producto se obtuvo como un sólido blanco (4.185 g, 82%).
- LCMS: T.r. 1.56 min ES+ 502 (ácido fórmico).
- Paso e: N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-15)
- 10 N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamida (4.185 g, 0.008344 mol) se trató con ácido trifluoroacético/agua 9:1 (50 mL) a temperatura ambiente durante 15 min. La solución rosácea se concentró al vacío y el residuo se precipitó de metanol/éter. El producto se obtuvo como un sólido blancuzco (3.434 g, 89%).
- LCMS: T.r. 1.31 min ES+ 463 (ácido fórmico).
- 15 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO + D₂O): δ 8.40 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.29-7.11 (m, 4H), 5.86 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).
- Ejemplo 23: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-13)
- El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando (1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamina, y se purificó por HPLC preparativa.
- 20 LCMS: T.r. 0.98 min ES+ 478 (ácido fórmico).
- ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO + D₂O): δ 8.33 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 5.85 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.68 (br s, 1H), 4.72 (dd, 1H, J = 6.9 Hz, J = 4.9 Hz), 4.57 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 3H), 2.88 (d, 1H, J = 15.5 Hz).
- 25 Ejemplo 24: N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-46)
- El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando (R)-(-)-1-aminoindano, y se purificó por HPLC preparativa.
- LCMS: T.r. 1.25 min ES+ 462.5 (ácido fórmico).
- 30 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.28-7.09 (m, 4H), 6.62 (s, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.86 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.46 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).
- Ejemplo 25: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]-amino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-38)
- El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 1-metil-1H-pirazol-4-il metilamina, y se purificó por HPLC preparativa.
- 35 LCMS: T.r. 0.74 min ES+ 440 (ácido fórmico).
- ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.57 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.74 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, J = 5.4 Hz), 4.51 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H).
- 40 Ejemplo 26: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(1-naftilmetil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-43)
- El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 1-naftilmetilamina, y se purificó por HPLC preparativa.
- LCMS: T.r. 1.28 min ES+ 486 (ácido fórmico).
- 45 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.53 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.85 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.26 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.75 (dd, 1H, J = 11.3 Hz, J = 5.6 Hz), 4.31 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.26-3.09 (m, 2H).

Ejemplo 27: N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(2,2-difeniletil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-42)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando α -fenilbencilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

5 LCMS: T.r. 1.39 min ES+ 526 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.29 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 8H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.81 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.72 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 4H), 3.25-3.08 (m, 2H).

Ejemplo 28: N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1-benzotien-3-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-44)

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 1-benzotien-3-ilmetilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 1.27 min ES+ 492 (ácido fórmico).

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.51 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.97 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, J = 4.5 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 5.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.26 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 4.75 (dd, 1H, J = 11.6 Hz, J = 6.4 Hz), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.23-3.09 (m, 2H).

Ejemplo 29: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(3-metoxibencil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-33)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 3-metoxibencilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

20 LCMS: R.t 1.08 min ES+ 466 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.45 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.44 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.26-3.08 (m, 2H).

25 Ejemplo 30: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-tienilmetil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-37)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 2-tienilmetilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 1.03 min ES+ 442 (ácido fórmico).

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.54 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, J = 1.3 Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, J = 1.1 Hz), 6.93 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, J = 3.4 Hz), 6.61 (s, 2H), 5.85 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 4.86 (m, 2H), 4.75 (dd, 1H, J = 6.8 Hz, J = 5.2 Hz), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H).

Ejemplo 31: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-68)

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando (2R)-2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.81 min ES+ 482 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.33 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.11 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.83 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.49 (m, 1H), 5.45 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.76 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.26-3.10 (m, 2H).

40 Ejemplo 32: N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-39)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 1.06 min ES+ 480 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.43 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 4.74 (dd, 1H, J = 6.5 Hz, J = 6.5 Hz), 4.60 (m, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H).

5 Ejemplo 33: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-metoxietil)amino]-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-35)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 2-metoxietilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.68 min ES+ 404 (ácido fórmico).

10 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.60 (s, 2H), 5.84 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 4.73 (dd, 1H, J = 6.7 Hz, J = 5.2 Hz), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.52 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.26 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 2H).

Ejemplo 34: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-amino}-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-45)

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando (1R)-2-hidroxi-1-feniletilamino, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.94 min ES+ 466 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.83 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 5.42 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H).

20 Ejemplo 35: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(5-metilpirazin-2-il)metil]amino}-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-36)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 5-metilpirazin-2-il-metilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.79 min ES+ 452 (ácido fórmico).

25 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.50 (m, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.85 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 4.80 (m, 2H), 4.74 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, J = 5.4 Hz), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H).

Ejemplo 36: N-(((2R,3S,4R,5R)-5-{6-(bencilamino)-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-19)

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando bencilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 1.02 min ES+ 436 (ácido fórmico).

35 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.48 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 3.7 Hz), 7.36-7.18 (m, 5H), 6.60 (s, 2H), 5.85 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 5.45 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.26 (m, 1H), 4.74 (m, 3H), 4.14 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H).

Ejemplo 37: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-fenoxietil)amino]-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-34)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando 2-fenoxietilamina, y se purificó por HPLC preparativa.

40 LCMS: T.r. 1.11 min ES+ 466 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.35 (s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.27 (dd, 2H, J = 8.9 Hz, J = 7.1 Hz), 6.93 (m, 3H), 6.60 (s, 2H), 5.85 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.44 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 4.3 Hz), 4.74 (dd, 1H, J = 11.7 Hz, J = 6.4 Hz), 4.19-4.09 (m, 4H), 3.87 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 2H).

45 Ejemplo 38: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]amino}-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-20)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 22, paso d, y el ejemplo 22, paso e, usando (S)-2-amino-2-feniletanol, y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.90 min ES+ 466 (ácido fórmico).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.83 (d, 1H, J = 6.7 Hz) 5.42 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H).

Ejemplo 39: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-9)

10 Paso a: [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

15 A una suspensión de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-5-hidroxiimetiltetrahidrofuran-3,4-diol (0.5 g, 1.75 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (1.12 mL, 8.75 mmol) en acetona (40 mL) se le agregaron 333 mg (1.75 mmol) de p-TsOH monohidratado. La solución transparente resultante se agitó durante 13 horas y después se le agregó NaHCO_3 acuoso saturado. Aproximadamente la mitad del solvente se eliminó al vacío y la suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (4x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 1.49 min, ES+ 326 (ácido fórmico).

20 Paso b: {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[4-((S)-indan-1-ilamino)-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,2-dimetiltetrahidro-furo[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-metanol.

25 Una solución de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-cloro-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-metanol (574 mg, 1.76 mmol), diisopropiletilamina (1.2 mL, 7.04 mmol) y (S)-(+)-1-aminoindano (680 μL , 5.27 mmol) en n-butanol (3.3 mL) se dividió en dos porciones y cada porción se irradió con microondas a 190 °C durante 900 s. El solvente se eliminó al vacío y las porciones crudas combinadas se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 460 mg (62% en los dos pasos) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 1.31 min ES+ 423 (ácido fórmico).

Paso c: éster (3aR,4R,6R,6aR)-6-[4-((S)-indan-1-ilamino)-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metílico del ácido sulfámico.

30 A una solución del alcohol formado en el ejemplo 39, paso b (349 mg, 0.83 mmol) y trietilamina (231 μL , 1.66 mmol) en DMF (14 mL) se le agregaron gota a gota 620 μL de una solución 2 M de la clorosulfonamida en acetonitrilo y la solución turbia se agitó durante 50 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y agua/solución saturada de cloruro de sodio, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 233 mg (56%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 1.48 min, ES+ 502 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-9)

40 El diol protegido con isopropilideno descrito en el ejemplo 39, paso c (100 mg) se disolvió en aproximadamente 3 mL de agua 10% en TFA. A los 18 minutos se eliminó el solvente al vacío y el producto crudo se purificó por HPLC para obtener 26 mg (28%) de producto.

LCMS: T.r. 1.08 min, ES+ 462 (ácido fórmico).

45 $^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, CD_3OD): δ (s, 1H); 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H); 7.33-7.20 (m, 4 H); 6.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H); 6.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 5.92 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 5.55 (s, 1H); 4.51 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.44-4.31 (m, 3H); 3.16-3.09 (m, 1H); 3.03-2.95 (m, 1H); 2.74-2.66 (m, 1H); 2.13-2.04 (m, 1H).

Ejemplo 40: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-1)

Paso a: (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-({(tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-tetrahidrofuran-3-ol

A una solución de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-3-ol (3.78 g, 15.04 mmol) e imidazol (2.46 g, 36.10 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó cloruro de tert-butildimetilsililo (2.38 g, 15.80 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto se aisló como un sólido blanco (4.138 g, 75%) y se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 1.31 principal, ES+ 366 (ácido fórmico).

Paso b: acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidrofuran-3-ilo

Una solución de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidrofuran-3-ol (4.138 g, 11.32 mmol) y cantidad catalítica de DMAP en piridina se enfrió con un baño de hielo. Se le agregó lentamente anhídrido acético (1.124 mL, 11.89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas. La reacción se detuvo con solución 1 N de HCl y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de CuSO₄ y se secaron en Na₂SO₄. Se aisló un sólido blanco luego de eliminar el solvente (4.143 g, 90%) y el material crudo se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 1.61 min, ES+ 409 (ácido fórmico).

Paso c: acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-tetrahidrofuran-3-ilo

A una solución de acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidrofuran-3-ilo (2.00 g, 4.91 mmol) en dibromometano (98.2 mL) se le agregaron bromuro de trimetilsililo (0.717 mL, 5.55 mmol) y después nitrito de t-butilo (3.98 mL, 33.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas antes ser vertida lentamente en una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado:CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con agua y después con solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na₂O₄, el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0% a 30% EtOAc/Hex) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (1.26 g, 55%).

LCMS: T.r. 2.16 min, ES+ 473 (ácido fórmico).

Paso d: acetato de (2R,3S,5R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-3-ilo

Una solución de acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidrofuran-3-ilo (359 mg, 0.76 mmol), diisopropiletilamina (265 µL, 1.52 mmol) y (S)-(+)-1-aminoindano (146 µL, 1.14 mmol) en etanol (13 mL) se calentó a reflujo durante 17 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar 322 mg (81%) de producto.

LCMS: T.r. 2.31 min, ES+ 525 (ácido fórmico).

Paso e: acetato de (2R,3S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo

A una solución de acetato de (2R,3S,5R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-3-ilo (440 mg, 0.84 mmol) en piridina/tetrahidrofurano (1:1, 3.4 mL) se le agregaron aproximadamente 20 gotas de ácido fluorhídrico en piridina (2.0 M). Después de agitar durante 17 h, la reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía por desorción súbita (40 a 100% EtOAc/hexanos) dio 314 mg (91%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 1.39 min, ES+ 410 (ácido fórmico).

Paso f: acetato de (2R,3S,5R)-2-{{[aminosulfonil]oxi}metil}-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-3-ilo

Se trató acetato de (2R,3S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo (199 mg, 0.29 mmol) con clorosulfonamida como se describió en el ejemplo 39, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 105 mg (74%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 1.52 min, ES+ 489 (ácido fórmico).

Paso g: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-1)

Se disolvió acetato de (2R,3S,5R)-2-[[aminosulfonyl]oxi]metil]-5-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3-ilo (96 mg, 0.20 mmol) en 2.6 mL de NH₃ 7 M/MeOH y se agitó durante una hora. Se le agregó aproximadamente 1 mL de tetrahidrofurano y la solución resultante se agitó durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 59 mg (66%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 130 min, ES+ 447 (ácido fórmico).

¹H NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.31 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.29-7.13 (m, 4H); 6.49 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 5.87 (bs, 1H); 4.64-4.61 (m, 1H); 4.39-4.29 (m, 2H); 4.25-4.21 (m, 1H); 3.32-3.31(m, 1H); 3.12-3.03 (m, 1H); 2.98-2.87 (m, 1H); 2.85-2.76 (m, 1H); 2.72-2.62 (m, 1H); 2.54-2.46 (m, 1H); 2.08-1.95 (m, 1H).

10 Ejemplo 41: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-53)

Paso a: acetato de (2R,3R,5S)-2-(6-cloro-purin-9-il)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-tetrahidro-furan-3-ilo.

A una solución de (2R,3R,5S)-2-(6-amino-purin-9-il)-5-(tert-butil-dimetilsilaniloximetil)tetrahidrofuran-3-ol (727 mg, 1.99 mmol) (Norbeck, D. W.; Kramer, J. B. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7217-7218) en piridina (10 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota anhídrido acético (207 µL, 2.19 mmol). Después de agitar durante dos horas, la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se le agregaron unos pocos cristales de DMAP. Después de una hora, la reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado y se vertió en agua/HCl 1 N/EtOAc. La capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (20 a 70% EtOAc/hexanos) para dar 610 mg (75%) del compuesto acilado.

LCMS: T.r.1.66 min, ES+ 408 (ácido fórmico).

De este material, 394 mg (0.97 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (29 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. A esto se le agregó cloruro de trimetilsililo (1.1 mL, 8.73 mmol) gota a gota, seguido de una solución de nitrito de tert-butilo (692 µL, 5.82 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Después de agitar durante 30 minutos, la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora, la solución se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5 a 30% EtOAc/hexanos) para dar 136 mg (33%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 2.23 min, ES+ 427 (ácido fórmico estándar).

30 Paso b: acetato de (2R,3R,5S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[6-((S)-indan-1-ilamino)-purin-9-il]tetrahidro-furan-3-ilo.

Una solución de acetato de (2R,3R,5S)-2-(6-cloro-purin-9-il)-5-(tert-butildimetilsilaniloximetil)tetrahidrofuran-3-ilo (167 mg, 0.39 mmol), diisopropiltilamina (109 µL, 0.78 mmol) y (S)-(+)-1-aminoindano (75 µL, 0.59 mmol) en etanol (6.3 mL) se calentó a reflujo durante 15 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 109 mg (53%) del producto.

LCMS: T.r. 2.43 min, ES+ 524 (ácido fórmico).

Paso c: acetato de (2R,3R,5S)-5-hidroximetil-2-[6-((S)-indan-1-ilamino)-purin-9-il]tetrahidrofuran-3-ilo.

A una solución de acetato de (2R,3R,5S)-5-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-[6-((S)-indan-1-ilamino)purin-9-il]tetrahidrofuran-3-ilo (109 mg, 0.20 mmol) en piridina/tetrahidrofurano (1:1, 2 mL) se le agregaron aproximadamente 6 gotas de ácido fluorhídrico en piridina (2.0 M). Después de agitar durante 5 h, la reacción se detuvo con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar una cantidad cuantitativa del producto crudo.

LCMS: T.r.1.45 min, ES+ 410 (ácido fórmico).

45 Paso d: acetato de (2R,3R,5S)-2-[6-(S)-indan-1-ilamino)-purin-9-il]-5-sulfamoiloximetiltetrahidrofuran-3-ilo.

A una solución de acetato de (2R,3R,5S)-5-hidroximetil-2-[6-((S)-indan-1-ilamino)-purin-9-il]tetrahidrofuran-3-ilo (0.20 mmol) y trietilamina (56 µL, 0.040 mmol) en DMF (3.3 mL) se le agregaron gota a gota 150 µL de una solución de clorosulfonamida 2 M en acetonitrilo y la solución turbia se agitó. Se le agregaron cantidades idénticas de trietilamina y de la solución de clorosulfonamida después de 2.5 y 4 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo

se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 51 mg (52%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 1.52 min, ES+ 489 (ácido fórmico).

5 Paso e: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-53)

Se disolvió acetato de (2R,3R,5S)-2-[6-((S)-indan-1-ilamino)-purin-9-il]-5-sulfamoiloximetiltetrahydrofuran-3-ilo (50 mg, 0.10 mmol) en 1.3 mL de NH₃ 7 M/MeOH y se agitó durante una hora. Se le agregó aproximadamente 1 mL de metanol y la solución resultante se agitó durante 1.5 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar 34 mg (76%) del producto.

10 LCMS: T.r. 1.33 min, ES+ 447 (ácido fórmico).

¹H NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.38 (bs, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.35-7.20(m, 4H); 6.11(m, 1H); 5.95 (bs, 1H); 4.81-4.78 (m, 2H); 4.52-4.49 (m, 1H); 4.36 (dd, J = 4.2, 11.1 Hz, 1H); 3.41 (s, 2H); 3.18-3.11 (m, 1H); 3.04-2.96 (m, 1H); 2.77-2.69 (m, 1H); 2.47-2.40 (m, 1H); 2.23-2.18 (m, 1H); 2.13-2.04 (m, 1H).

15 Ejemplo 42: sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-[6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-3-hidroxi-4-metoxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-61)

Paso a: 6-cloro-9-[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metoxitetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purina.

20 A una suspensión de (6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (300 mg, 0.57 mmol) y Cs₂CO₃ (1.86 g, 5.7 mmol) en DMF (5.7 mL) a 0 °C se le agregó MeI (350 µL, 5.7 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó durante 3 horas, se detuvo con NH₄Cl acuoso saturado y CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 20% EtOAc/hexanos) para dar 221 mg (71%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 3.12 min, ES+ 543 (ácido fórmico estándar).

25 Paso b: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-9-[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metoxitetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purin-6-amina.

30 Una solución de 6-cloro-9-[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metoxitetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purina (221 mg, 0.41 mmol), diisopropiletilamina (114 µL, 0.82 mmol) y (S)-(+)-1-aminoindano (78 µL, 0.61 mmol) en etanol (7 mL) se calentó a reflujo durante 24 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10 a 30% de EtOAc/hexanos) para dar 239 mg (91%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 3.20 min, ES+ 641 (ácido fórmico estándar).

Paso c: 3-[[[(2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-2-(hidroximetil)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il}oxi]-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1-ol.

35 A una solución de N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-9-[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metoxitetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purin-6-amina (238 mg, 0.37 mmol) en metanol/dioxano (1:4, 8 mL) se le agregaron 3.2 mL de HCl 0.2 N. Después de agitar durante dos horas el solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar 32 mg (13%) del compuesto del título.

40 LCMS: T.r. 2.31 min, ES+ 659 (ácido fórmico estándar).

Paso d: sulfamato de {(2R,3R,4S,5R)-5-[6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-3-[(3-hidroxi-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanil)oxi]-4-metoxitetrahydrofuran-2-il)-metilo.

45 3-[[[(2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-2-(hidroximetil)-4-metoxitetrahydrofuran-3-il}oxi]-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxan-1-ol se hizo reaccionar con clorosulfonamida como se describe en el ejemplo 41, paso d. El producto crudo se hizo reaccionar directamente.

LCMS: T.r. 2.62 min, ES+ 737 (ácido fórmico estándar).

Paso e: sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-[6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il]-3-hidroxi-4-metoxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-61)

sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3-[(3-hidroxi-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanil)oxi]-4-metoxitetrahydrofuran-2-il)metilo se hizo reaccionar con ácido fluorhídrico en piridina (2.0 M) esencialmente como se describe en el ejemplo 41, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% MeOH/CH₂Cl₂) produciendo 17 mg (74%).

5 LCMS: T.r. 1.35 min, ES+ 477 (ácido fórmico estándar).

¹H NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.38 (s, 1H); 8.25 (s, 1H); 7.38-7.21 (m, 4H); 6.62-6.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.98-5.93 (m, 1H); 5.50 (s, 2H); 4.52-4.43 (m, 3H); 4.25-4.10 (m, 2H); 3.31 (s, 3H); 3.21-3.08 (m, 1H); 3.05-2.95 (m, 1H); 2.79-2.69 (m, 1H); 2.15-2.03 (m, 1H).

10 Ejemplo 43: sulfamato de ((2R,3S,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-67)

Paso a: (2R,3S,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]-tetrahydrofuran-3,4-diol

15 Se agitó adenina 9-β-D-arabinofuranósido (0.25 g, 0.936 mmol) en DMF (2.5 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó imidazol (0.143 g, 2.1 mmol) seguido de adición gota a gota de cloruro de trisiopropilsililo (2.89 g, 1.49 mmol). La reacción se agitó durante siete horas, después se diluyó con agua y se extrajo usando acetato de etilo (3x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite transparente se colocó en alto vacío durante toda la noche y se usó tal cual (0.780 g, 98%) basado en dos (0.25 g) reacciones.

LCMS: T.r. 1.53 min ES+ 424 (ácido fórmico estándar)

Paso b: diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]-tetrahydrofuran-3,4-diilo

20 Se agitó (2R,3S,4R,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]-tetrahydrofuran-3,4-diol (0.858 g, 2.03 mmol) en piridina (6 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó anhídrido acético (0.456 g, 0.42 mL) gota a gota, seguido de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina. La reacción se agitó durante dos horas, se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite transparente se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (25-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto (0.605 g, 59%).

25 LCMS: T.r. 1.94 min ES+ 508 (ácido fórmico)

Paso c: diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(6-bromo-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]-tetrahydrofuran-3,4-diilo

30 Se disolvió diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]-tetrahydrofuran-3,4-diilo (0.605 g, 1.19 mmol) en dibromometano (24 mL). Se le agregó gota a gota bromuro de trimetilsililo (0.17 mL, 1.35 mmol) seguido de nitrito de tert-butilo (0.97 mL, 8.12 mmol). La solución anaranjada se agitó durante 2.5 horas y después se vertió lentamente en una mezcla 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y diclorometano, y se extrajo. La capa orgánica de color amarillo pálido se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El sólido amarillo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita eluyendo con 25% de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.402 g, 52%).

LCMS: T.r. 2.53 min ES+ 572 (ácido fórmico).

35 Paso d: diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]tetrahydrofuran-3,4-diilo

40 Se agitó diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(6-bromo-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]-tetrahydrofuran-3,4-diilo (0.402 g, 0.703 mmol) en etanol (10 mL) y se le agregó lentamente S-(+)-1-aminoindano (0.14 mL, 1.06 mmol) seguido de trietilamina (0.2 mL, 1.41 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante toda la noche. La solución marrón se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita, eluyendo con 10 a 35% de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.142 g) y el producto desacilado (0.161 g, 37%).

LCMS: T.r. 2.61 min ES+ 624 (ácido fórmico).

45 Paso e: diacetato de (2R,3S,4R,5R)-2-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3,4-diilo

50 Se agitó (2R,3S,4R,5R)-2-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-5-[[trisiopropilsilil]oxi]metil]tetrahydrofuran-3,4-diilo (0.305 g, 0.49 mmol) en piridina (2 mL) y tetrahydrofurano (2 mL). Se le agregó ácido fluorhídrico en piridina (2.0 M) (15 gotas) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La reacción se detuvo usando bicarbonato de sodio saturado y después se extrajo usando acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo marrón se purificó por

cromatografía en columna (30-50% de acetato de etilo/hexanos seguido de acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.188 g, 82%).

LCMS: T.r. 1.49 min ES+ 468 (ácido fórmico estándar)

5 Paso f: diacetato de (2R,3R,4S,5R)-2-[[aminosulfonil]oxi]metil]-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-3,4-diilo

10 Se agitó (2R,3S,4R,5R)-2-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (0.188 g, 0.40 mmol) en cloruro de metileno anhidro (0.6 mL) se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó trietilamina (0.081 mL, 0.80 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución 2 N de clorosulfonamida en acetonitrilo (0.6 mL). La solución amarilla se concentró después de una hora. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 0-5% de metanol/cloruro de metileno concentrado para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.104 g, 48%).

LCMS: T.r. 1.49 min ES+ 547 (ácido fórmico)

Paso g: sulfamato de ((2R,3S,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-67)

15 Se agitó diacetato de (2R,3R,4S,5R)-2-[[aminosulfonil]oxi]metil]-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-3,4-diilo (0.104 g, 0.19 mmol) en una solución de amoníaco 7 N/metanol como se describió en el ejemplo 41, paso e. El producto se purificó en una placa preparativa usando 10% de metanol/cloruro de metileno como solvente de desarrollo (0.018 g, 20%).

LCMS: T.r. 1.38 min ES+ 463 (ácido fórmico)

20 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.28 (bs, 1H); 8.18-8.06 (bs, 2H); 7.59 (bs, 1H); 7.30-7.07 (m, 4H); 5.95 (bs, 1H); 5.80 (bs, 1H); 5.75 (bs, 1H); 4.38-4.26 (m, 4H); 4.18 (bs, 2H); 4.05 (bs, 1H); 3.87 (q, J = 7.0 Hz, 1H); 3.10-2.97 (m, 1H); 2.91-2.78 (m, 1H).

Ejemplo 44: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-56)

25 Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo

Usando esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 43 paso b, se hizo reaccionar 2',3'-isopropilidenadenina (10 g, 32.5 mmol) con anhídrido acético para el producto como un sólido blanco (7.65 g, 67%).

LCMS: T.r. 1.03 min ES+ 350 (ácido fórmico estándar)

Paso b: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

30 El compuesto del título se preparó usando esencialmente el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 43, paso c. El producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (25-50% de acetato de etilo/hexanos) para dar una espuma amarilla (1.621 g, 69%).

LCMS: T.r. 1.50 min ES+ 413, 415 (ácido fórmico)

35 Paso c: acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

40 Se colocaron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.1 g, 0.242 mmol), ácido 3-(1H-pirazol-1-il)fenilborónico (0.137 g, 0.726 mmol), fosfato de potasio (0.154 g, 0.726 mmol) y complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), diclorometano (1:1) (0.040 g, 0.048 mmol) en un vial secado en horno de microondas y desgasificado con argón. Se le agregó dioxano anhidro (1.5 mL) y la reacción se calentó a 150 °C durante 10 minutos en el microondas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con diclorometano y después se concentró. El residuo se tomó en diclorometano y se purificó en una placa preparativa usando acetato de etilo al 60%/hexanos como solvente de desarrollo, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.061 g, 53%).

LCMS: T.r. 1.84 min ES+ 477 (ácido fórmico)

45 Paso d: ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 43, paso g, se desprotegió acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

(0.217 g, 0.46 mmol) y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (30-65% de acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.209 g).

LCMS: T.r. 1.67 min ES+ 435 (ácido fórmico)

5 Paso e: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

10 Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 43, paso f, se hizo reaccionar ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (0.2 g, 0.46 mmol) con clorosulfonamida, como se describió en el ejemplo 43 paso f, y el producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita usando 40-75% de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0.208, 88%).

LCMS: T.r. 1.63 min ES+ 514 (ácido fórmico)

Paso f: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-56)

15 Se agitó sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-(1H-pirazol-1-il)fenil]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.207 g, 0.439 mmol) en ácido trifluoroacético/agua (9:1, 3 mL) durante 1.5 horas y después se concentró. El residuo se tomó en metanol y se purificó en una placa preparativa usando metanol al 10%/cloruro de metileno como solvente de desarrollo para dar el producto como un sólido amarillo pálido (0.093 g, 45%).

LCMS: T.r. 1.30 min ES+ 474 (ácido fórmico)

20 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.28 (s, 1H); 9.04 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 8.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.55 (ds, J = 2.4 Hz, 1H); 8.01 (dd, J = 1.5 Hz, J = 9.5 Hz, 1H); 7.79 (ds, J = 1.5 Hz 1H); 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.60 (s, 2H); 6.57 (t, J = 2.3 Hz, 1H); 6.35 (bs, 1H); 6.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 4.68 (t, J = 4.9 Hz, 1H); 4.32-4.17 (m, 4H).

Ejemplo 45: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-57)

25 Paso a: acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[3-trifluorometil]fenil]purin-9-il}-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

30 Se colocaron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.60 g, 1.45 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (0.414 g, 2.18 mmol), acetato de paladio(II) (0.033 g, 0.145 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico (0.136 g, 0.218 mmol) y fosfato de potasio (0.617 g, 2.91 mmol) en un matraz secado en horno y desgasificado usando argón. Se agregó dioxano anhidro (9 mL) y la reacción se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite lavando con cloruro de metileno. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita usando 25-40% de acetato de etilo/hexanos. Se recogieron las fracciones pertinentes y se concentraron para dar el producto (0.224 g, 32%).

LCMS: T.r. 2.05 min ES+ 479 (ácido fórmico).

35 Paso b: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[3-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-57)

El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, pasos d-f.

LCMS: T.r. 1.56 min ES+ 476 (ácido fórmico)

40 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.19 (s, 1H); 9.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 9.09 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.88 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.60 (bs, 1H); 6.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 5.51 (bs, 1H); 4.70 (t, J = 4.7 Hz, 1H); 4.35-4.23 (m, 4H).

Ejemplo 46: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-62)

Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo

45 Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 45, paso a, se hizo reaccionar acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.60 g, 1.45 mmol) con ácido fenilborónico (0.22 g, 1.8 mmol) y el producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20-50% de acetato de etilo/hexanos) (0.322 g, 44%).

LCMS: T.r. 1.79 min ES+ 411 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-62)

El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, pasos d-f.

LCMS: T.r. 1.20 min ES+ 408 (ácido fórmico).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 9.02 (s, 1H); 8.82-8.84 (m, 3H); 7.65-7.57 (m, 4H); 6.15 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 5.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 5.49 (bs, 1H); 4.72 (q, J = 5.2 Hz, 1H); 4.34-4.19(m, 4H).

Ejemplo 47: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-66)

Paso a: acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

10 Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 45, paso a, se hizo reaccionar acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.60 g, 1.45 mmol) con ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (0.25 g, 1.88 mmol) a 90 °C durante 2.5 días y el producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (10-40% de acetato de etilo/hexanos) (0.180 g, 22%).

LCMS: T.r. 1.50 min ES+ 430 (ácido fórmico)

15 Paso b: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-66)

El producto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, pasos d-f.

LCMS: T.r. 1.09 min ES+ 427 (ácido fórmico)

20 $^1\text{H NMR}$ (400 M Hz, CD_3OD): δ 9.00 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 6.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 4.54-4.36 (m, 4H); 3.36 (s, 1H); 2.63 (s, 3H); 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 48: sulfamato de ((2R,3R,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3-hidroxi-4-metoxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-54)

El producto se preparó siguiendo una secuencia análoga de reacciones a las descritas en el ejemplo 42.

LCMS: T.r. 1.38 min ES+ 477 (ácido fórmico).

25 $^1\text{H NMR}$ (300 M Hz, CDCl_3): δ 8.42 (bs, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.76 (bs, 1H); 7.58 (s, 1H); 6.17 (bs, 1H); 6.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 5.93 (bs, 1H); 5.49 (bs, 2H); 4.61-4.44 (m, 3H); 3.49 (m, 1H); 3.10 (s, 1H); 3.08-2.89 (m, 2H); 2.54 (m, 1H); 2.03-1.93 (m, 1H).

Ejemplo 49: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-31)

30 Paso a: [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-carbaldehído

A una suspensión de periodinano de Dess-Martin (16.42 g, 0.03872 mol) en cloruro de metileno anhidro (88.0 mL) enfriado en un baño de agua y hielo se le agregó [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (11.50 g, 0.03520 mol) en cloruro de metileno (200 mL). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 horas se le agregó otra porción de periodinano de Dess-Martin (1.00 g, 0.00236 mol). Después de 3 horas se le agregó una solución (200 mL) de tiosulfato de sodio (50 g en 200 mL bicarbonato de sodio acuoso saturado) y la mezcla se agitó durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con 2 x 250 mL de cloruro de metileno y 8 x 50 mL de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se tomó en tolueno seco (200 mL) y se concentró al vacío, y después se tomó en cloruro de metileno seco y se concentró al vacío para dar el producto como una espuma (9.83 g, 86%).

40 Paso b: éster etílico del ácido (dietoxifosforil)-metanosulfónico.

45 A una solución de éster etílico del ácido metanosulfónico (11.00 mL, 0.1068 mol) en THF (200.0 mL, 2.466 mol) a -78 °C se le agregó n-butilitio 2.500 M en hexano (50.00 mL) en el transcurso de 15 minutos y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se agregó éster dietílico del ácido fosforoclorhídrico (10.0 mL, 0.0694 mol) a la mezcla a -78 °C. La mezcla se agitó durante 3.5 horas y se dejó que se calentara hasta 0 °C. La reacción se detuvo con cloruro de amonio 5 M en agua (100 mL) y la mezcla se concentró al vacío para eliminar el THF. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto se purificó

mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto como un aceite (9.07 g, 50% + 10.4 g de una fracción mixta).

Paso c: 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]etanosulfonato de etilo

- 5 A una solución de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-metanosulfónico (7.991 g, 0.03070 mol) en THF (100 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se le agregó gota a gota n-butillitio 2.5 M en hexano (13 mL) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se le agregó 6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]-dioxol-4-carbaldehído recién preparado (13.10 g, 0.03026 mol) en THF (100 mL) en el transcurso de 15 minutos a -78 °C. Se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta -10 °C en el transcurso de 4 horas con agitación. La reacción se detuvo con agua (400 mL) y cloruro de amonio 5 M en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (600 mL). La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (30 a 100% de EtOAc:hexanos) para dar el producto como una espuma (10.5 g, 81%).

Paso d: 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]etanosulfonato de etilo

- 15 Se disolvió 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]etanosulfonato de etilo (10.500 g, 0.024370 mol) en etanol (200 mL, 3 mol) en un balón de un solo cuello. Se le agregó borohidruro de sodio (507.1 mg, 0.01340 mol) en 2 porciones, separadas 10 minutos entre sí. La reacción se agitó durante otros 15 min a 25 °C. La reacción se diluyó con agua (400 mL) y cloruro de amonio 5 M en agua (50 mL) y se concentró al vacío para eliminar la mayor parte del etanol. El residuo acuoso se extrajo con cloruro de metileno (2 x 250 mL) y la fase orgánica se concentró al vacío para dar el producto crudo (9.83 g)

Paso e: 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonato de tetrabutil-amonio

- 25 Se disolvieron 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]etanosulfonato de etilo (1.8900 g, 0.0043661 mol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (1.613 g, 0.004366 mol) en acetona (70.00 mL) y se calentaron a reflujo durante 26 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío hasta sequedad para dar el producto crudo (2.84 g).

Paso f: cloruro de 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]etanosulfonilo

- 30 Se disolvió 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]etanosulfonato de tetrabutil-amonio (250.0 mg, 0.0003481 mol) en cloruro de metileno (5.00 mL, 0.0780 mmol) y N,N-dimetilformamida (100.0 µL, 0.001292 mol). Se le agregó cloruro de tionilo (228 µL, 0.00313 mol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos, se concentró al vacío hasta sequedad y luego se hizo azeótropa con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (10% de THF en DCM) para dar el producto (115 mg, 78%).

Paso g: 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida

- 35 Se disolvió cloruro de 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]etanosulfonilo (100.0 mg, 0.0002362 mol) en N,N-dimetilformamida (2.0 mL). Se le agregó amoniaco 7.00 M en metanol (0.500 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se le permitió que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se lavó con agua y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/hexano) para dar el producto (40 mg, 42%).

Paso h: 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-(indan-1-ilamino)-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida

- 45 Se disolvieron 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida (45.0 mg, 0.000111 mol), (S)-(+)-1-aminoindano (20.0 µL, 0.000156 mol) y N,N-diisopropiletilamina (24.0 µL, 0.000138 mol) en metanol (1.25 mL, 0.0214 mol) y se hicieron reaccionar en un microondas a 140 °C durante 10 minutos. Después la mezcla se concentró al vacío y se usó cruda en el paso siguiente.

- 50 Paso i: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-31)

Se agregó ácido trifluoroacético (3.60 mL, 0.0467 mol) a agua (0.40 mL, 0.022 mol) y la mezcla se agregó a 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-(indan-1-ilamino)-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida (cruda, 0.000111 mol). La reacción se dejó estar (con agitación ocasional) durante 25 minutos. La reacción se

concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título 23 mg.

LCMS: T.r. 1.31 min ES+ 461 (ácido fórmico)

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, CD_3OD): δ 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.35 (m, 4H), 6.10 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 4.93 (m, 1H), 4.41 (t, 1H, $J = 5.3$ Hz), 4.26 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, $J = 12.2$ Hz), 3.35 (td, 2H, $J = 6.8$ Hz, $J = 13.8$ Hz), 3.22 (ddd, 1H, $J = 3.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 15.9$ Hz), 3.07 (td, 1H, $J = 8.2$ Hz, $J = 16.1$ Hz), 2.81 (m, 1H), 2.43 (dd, 2H, $J = 7.2$ Hz, $J = 15.2$ Hz), 2.15 (ddd, 1H, $J = 8.4$ Hz, $J = 12.7$ Hz, $J = 16.1$ Hz).

Ejemplo 50: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-50)

10 Se hizo reaccionar 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida con 4-clorobencilamina como se describió en el ejemplo 43, paso h, y se desprotegió como se describió en el ejemplo 43, paso i.

LCMS: T.r. 1.25 min ES+ 469 (ácido fórmico estándar)

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.47 (br, 1H), 8.36 (1H), 8.20 (s, 1H), 7.35 (br, 4H), 6.78 (br, 2H), 5.86 (d, 1H, $J = 4.6$ Hz), 4.65 (m, 2H), 4.14 (t, 1H, $J = 4.7$ Hz), 3.95 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 11.3$ Hz), 3.16 (d, 1H, $J = 0.7$ Hz), 3.03 (dd, 2H, $J = 5.5$ Hz, $J = 9.8$ Hz), 2.09 (m, 2H).

Ejemplo 51: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(3,5-difluorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-49)

20 Se hizo reaccionar 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida con 3,5-difluorobencilamina como se describió en el ejemplo 43, paso h, y se desprotegió como se describió en el ejemplo 43, paso i.

LCMS: T.r. 1.22 min ES+ 471 (ácido fórmico).

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.50 (br, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.06 (ddd, 3H, $J = 2.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 12.2$ Hz), 6.77 (s, 2H), 5.87 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.72 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.14 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 3.96 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, $J = 11.5$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 2.10 (td, 2H, $J = 4.8$ Hz, $J = 9.6$ Hz).

Ejemplo 52: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(difenilmetil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-51)

30 Se hizo reaccionar 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida con α -fenilbencilamina como se describió en el ejemplo 49, paso h, y se desprotegió como se describió en el ejemplo 49, paso i.

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 511 (ácido fórmico).

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.73 (br, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.43 (d, 4H, $J = 7.4$ Hz), 7.32 (t, 4H, $J = 7.4$ Hz), 7.23 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.78 (s, 2H), 5.87 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.66 (dd, 1H, $J = 4.3$ Hz, $J = 8.8$ Hz), 4.14 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H, $J = 6.2$ Hz, $J = 11.4$ Hz), 3.03 (dd, 2H, $J = 5.4$ Hz, $J = 9.9$ Hz), 2.09 (m, 2H).

Ejemplo 53: 2-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]etanosulfonamida (I-32)

Se hizo reaccionar 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida con (1R, 2S) 1-amino-2-hidroxiindano como se describió en el ejemplo 49, paso h, y se desprotegió como se describió en el ejemplo 49, paso i.

40 LCMS: T.r. 1.03 min ES+ 477 (ácido fórmico)

$^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.80 (s, 2H), 5.91 (d, 1H, $J = 4.7$ Hz), 4.68 (t, 1H, $J = 5.0$ Hz), 4.59 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 4.17 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz), 3.99 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, $J = 11.3$ Hz), 3.16 (m, 1H), 3.06 (dd, 2H, $J = 5.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz), 2.91 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 2.12 (m, 2H).

45 Ejemplo 54: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-52)

Se hizo reaccionar 2-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-etanosulfonamida con (exo)-1-aminonorborno como se describió en el ejemplo 49, paso h, y se desprotegió como se describió en el ejemplo 49, paso i.

LCMS: T.r. 1.06 min ES+ 439 (ácido fórmico)

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.78 (br, 2H), 5.88 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 4.65 (q, 1H, J = 4.3 Hz), 4.14 (t, 1H, J = 3.5 Hz), 3.97 (dd, 2H, J = 5.8 Hz, J = 11.2 Hz), 3.04 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, J = 9.3 Hz), 2.24 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.66 (m, 3H), 1.47 (q, 2H, J = 8.1 Hz), 1.27 (t, 1H, J = 10.6 Hz), 1.12 (dd, 2H, J = 7.9 Hz, J = 14.9 Hz).

5

Ejemplo 55: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-14)

Paso a: diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-((1R,2S)-2-(acetiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo

10 A una suspensión de 6-cloro-β-D-ribofuranosilpurina (0.573 g, 0.002 mol) en etanol (20 mL) se le agregó (1R,2S)-1-amino-2-indanol (0.33 g, 0.0022 mol) y diisopropiletilamina (0.38 mL, 0.0022 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se recogió la mezcla y se concentró al vacío hasta sequedad y se disolvió en piridina (20 mL). Se le agregó cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (0.74 g, 0.0022 mol) y la reacción se agitó durante toda la noche.

15 La mezcla de reacción se enfrió (baño de hielo) y se le agregó gota a gota anhídrido acético (0.8 mL, 0.008 mmol). La reacción se agitó durante 90 min y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, se tomó en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 × 25 mL), se secó y se concentró al vacío hasta sequedad.

El residuo se tomó en cloruro de metileno (100 mL) y se le agregó triisopropilsilano (3.0 mL, 0.015 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (1.0 mL, 0.013 mol), la reacción se agitó durante 10 min y se concentró al vacío.

20 La cromatografía por desorción súbita (cloruro de metileno:acetato de etilo 30 a 70%) dio el producto (0.25 g) contaminado con material acilado.

LCMS: T.r. 1.75 min ES+ 526 (acetato de amonio).

Paso b: diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-((1R,2S)-2-(acetiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il)-5-((aminosulfonil)oxi)metiltetrahidrofuran-3,4-diilo

25 Se hizo reaccionar diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-((1R,2S)-2-(acetiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (0.225 g, 0.0003 mol) con clorosulfonamida como se describió en el ejemplo 43 paso f. El producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (cloruro de metileno:acetato de etilo 20 a 60%) (0.11 g, 60%).

LCMS: T.r. 1.64 min ES+ 605 (acetato de amonio).

30 Paso c: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-((1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-14)

Se agitó diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-((1R,2S)-2-(acetiloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)-9H-purin-9-il)-5-((aminosulfonil)oxi)metiltetrahidrofuran-3,4-diilo en amoníaco 7 M en metanol (2 mL) durante 8 horas y la reacción se concentró al vacío. El producto se purificó por HPLC para dar 0.024 g, 30% de rendimiento.

35 LCMS: T.r. 1.21 min ES+ 479 (acetato de amonio).

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 4H), 6.23 (m, 1H), 5.91 (br), 4.71-4.91 (m, 3H), 4.41-4.60 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.07-3.17 (m, 2H), 2.90 (m, 1H).

Ejemplo 56: sulfamato de ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (I-55)

40 Paso a: (2R,3R,4R,5R)-2-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol

Se preparó dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-((benzoiloxi)metil)-2-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo según el método descrito por M. Wolfe, J. Org. Chem. (1997), 62:1754 y P. Franchetti, J. Med. Chem. (1998), 41:1708.

45 Se hizo reaccionar una solución de dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-((benzoiloxi)metil)-2-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diilo (0.35 g, 0.57 mmol), (S)-(+)-1-aminoindano (0.32 g, 2.3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.20 mL, 1.1 mmol) en etanol (3 mL, 0.05 mol) en un microondas a 150 °C durante 15 min.

La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de presión y el solvente se eliminó haciendo burbujear nitrógeno. El residuo se tomó en amoníaco metanólico (7 M) (10.0 mL) y la mezcla de reacción se calentó durante 5 h a 45 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. La cromatografía por desorción súbita (6% de metanol en cloroformo) dio el producto, 0.22 g, 97%.

5 LCMS: T.r. 1.3 min ES+ 369 (acetato de amonio).

Paso b: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-2,2,6a-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

10 Se agitó una solución de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-3,4-diol (0.21 g, 0.53 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0.10 g, 0.53 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (1.0 mL, 8.1 mmol) en acetona (5 mL) durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se particionó entre acetato de etilo (25 mL) y bicarbonato de sodio saturado (15 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. La cromatografía por desorción súbita (2% de metanol en cloroformo) dio el compuesto del título 0.155 g, 67% de rendimiento.

LCMS: T.r. 1.74 min ES+ 438 (acetato de amonio).

15 Paso c: sulfamato de ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (I-55)

20 A una solución de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-2,2,6a-trimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol (0.12 g, 0.27 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (100 µL, 0.8 mmol) en acetonitrilo (2.0 mL) se le agregó gota a gota una solución de clorosulfonamida en acetonitrilo (2.0 M) (0.4 mL). La reacción se agitó durante 3 h y se evaporó hasta sequedad.

La cromatografía por desorción súbita (4% de metanol en cloruro de metileno) dio el sulfamato protegido 70 mg.

LCMS: T.r. 1.75 ES+ 517 (acetato de amonio).

25 El sulfamato protegido se disolvió en una solución de ácido trifluoroacético en agua (9:1, 3.0 mL) se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío se le agregó metanol y se volvió a concentrar al vacío. El producto se purificó por HPLC.

LCMS: T.r. 1.39 min ES+ 477 (acetato de amonio).

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.28 (s, 1h), 8.19 (s, 1H), 7.11-7.25 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.52 (dd J 11.2 Hz, 2.0 Hz, 1H) 4.42 (dd J 11.2, 3.3 Hz, 1H), 4.15-4.21 (m, 2H), 2.98-3.07 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 1.90-2.03 (m, 1H), 0.90 (s, 3H).

30 Ejemplo 57: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{2-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-3)

Paso a: (2-Cloro-9H-purin-6-il)-(S)-indan-1-il-amina

35 Se disolvieron (S)-(+)-1-aminoindano (266.0 mg, 2.0 mmol), 2,6-dicloropurina (380 mg, 2.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (380 µL, 2.2 mmol) en etanol (4.0 mL) y se hicieron reaccionar en un microondas a 120 °C durante 600 s. Se formó un sólido amarillo que se filtró, se lavó con etanol (20 mL) y se secó para dar el compuesto del título 0.455 g, 80% de rendimiento.

LCMS: T.r. 1.77 ES+ 286, 288 (acetato de amonio).

Paso b: acetato de (2S,3R,4R,5R)-2,4-diacetoxi-5-sulfamoiloxi-metiltetrahidrofuran-3-ilo

40 El compuesto del título se preparó a partir de acetato de (2S,3R,4R,5R)-2,4-diacetoxi-5-hidroximetil-tetrahidrofuran-3-ilo mediante reacción con clorosulfonamida siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 43, paso f.

Paso c: diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-[[aminosulfonil]oxi]metil]-5-{2-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilaminol-9H-purin-9-il]}tetrahidrofuran-3,4-diilo

45 A una suspensión de acetato de (2S,3R,4R,5R)-2,4-diacetoxi-5-sulfamoiloximetiltetrahidro-furan-3-ilo (200 mg, 0.6 mmol), (2-cloro-9H-purin-6-il)-(S)-indan-1-il-amina (180 mg, 0.62 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (420 µL, 2.8 mmol) en acetonitrilo (8 mL) enfriada en un baño de hielo y agua, se le agregó gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (610 µL, 3.4 mmol). La reacción se tornó clara y después de 5 min la reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó

con solución saturada de bicarbonato de sodio, HCl ac (0.05 M) y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío.

La cromatografía por desorción súbita (2% de MeOH en cloruro de metileno) dio el producto, 105 mg, 30% de rendimiento.

- 5 Paso d: sulfamato de ((2R,3R,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo (I-55)

A una solución de diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-[[[aminosulfonil]oxi]metil]-5-{2-cloro-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-3,4-diilo (90 mg, 2.2 mmol) en metanol (2.0 mL) se le agregó una solución de amoníaco en metanol (7 M), (2.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Una LCMS comprobó que la reacción se había completado. La reacción se concentró al vacío hasta sequedad. La purificación por HPLC preparativa dio el producto, 23 mg, 30% de rendimiento.

LCMS: T.r. 1.76 ES+ 497, 499 (acetato de amonio).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.75 (d, J 8.6 Hz, 1H, intercambio D₂O), 8.33 (s, 1H), 7.60 (br.s, 1H, intercambio D₂O), 7.11-7.27 (m, 4H), 5.90 (d J 5.3 Hz, 1H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.70 (br.s, 1H, intercambio D₂O), 5.51 (br.s, 1H, intercambio D₂O), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.17-4.30 (m, 4H), 3.25-3.30(m, 1H), 2.73-2.92 (m, 1H), 2.03-2.22 (m, 1H).

Ejemplo 58: sulfamato de (R)-1-((2S,3S,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)etilo (I-58)

Paso a: 1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etanol

A una suspensión de periodinano de Dess-Martin (1.4 g, 3.3 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) enfriada en un baño de agua y hielo, se le agregó gota a gota una solución de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (0.978 g, 3.0 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 h.

Se le agregó una solución de tiosulfato de sodio (25%) en bicarbonato de sodio saturado (25 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar una espuma incolora, 0.66 g.

A una solución del aldehído (0.65 g, 2.0 mmol) en THF anhidro (20 mL) a -78 °C se le agregó gota a gota una solución 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (1.2 mL, 4.0 mmol) y se permitió que la reacción alcanzara -20 °C en el transcurso de 2 h mientras se agitaba en una corriente de nitrógeno.

La reacción se detuvo con solución saturada de cloruro de amonio (20 mL) que contenía ácido acético (0.5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL).

La cromatografía por desorción súbita (3:2 cloruro de metileno:EtOAc) dio el compuesto del título (0.32 g, 27% de rendimiento).

LCMS: T.r. 1.36 ES+ 339, 341 (acetato de amonio).

Paso b: (R)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etanol

Se disolvieron (S)-(+)-1-aminoindano (40.0 mg, 0.3 mmol), 1-((3aR,4F,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etanol (68 mg, 0.2 mmol) y trietilamina (40 µL, 0.3 mmol), en etanol (2.0 mL) y se hicieron reaccionar en un microondas a 140 °C durante 600 s. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

La cromatografía por desorción súbita (4:1 a 2:1 cloruro de metileno:EtOAc) dio el producto, 73 mg, 83% de rendimiento.

LCMS: T.r. 1.83 ES+ 438 (acetato de amonio).

Paso c: sulfamato de (R)-1-((2S,3S,4R,5R)-5-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofuran-2-il)etilo (I-58)

A una solución en agitación de (R)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)etanol (60 mg, 0.136 mmol) y trietilamina (0.03 mL) en DMF a 0 °C se le agregó gota a gota una solución de clorosulfonamida (2.0 M en MeCN) (0.1 mL) y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente mientras se agitaba en una atmósfera inerte. Se le agregaron otra alícuota de solución de clorosulfonamida (0.1 mL) y trietilamina (0.03 mL), y la reacción se agitó durante 30 min.

La mezcla de reacción se filtró, el precipitado se lavó con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío.

La cromatografía por desorción súbita (1:2 cloruro de metileno:EtOAc) dio el sulfamato protegido 35 mg, 83% de rendimiento.

5 LCMS: T.r. 1.81 ES+ 517 (acetato de amonio).

El sulfamato protegido (33 mg, 0.06 mmol) se disolvió en THF:agua en frío (baño de agua y hielo) (2 mL) y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 15 min la mezcla se concentró al vacío, el residuo se tomó en cloruro de metileno seco (10 mL) y se concentró al vacío. Esto se repitió 3 veces para dar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros en aproximadamente una proporción 3:1, 30 mg, 98%.

10 LCMS: T.r. 1.42 ES+ 477 (acetato de amonio).

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.4-8.6 (br. m, 2H.), 7.15-7.38 (m, 4H), 6.05-6.25 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.07-3.20 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.62-2.80 (br., 1H), 2.08-2.20(m, 1H), 1.45-1.55 (m, 3H).

15 Ejemplo 59: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(4-metoxibencil)sulfanil]-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-40)

Paso a: diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-cloro-9H-purin-9-il)-5-(hidroxil)tetrahidrofuran-3,4-diilo

20 Se agitaron 6-cloro-9-β-D-ribofuranosilpurina (1.147 g, 0.0040 mol) y cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (1.423 g, 0.0042 mol) en piridina (20 mL) a temperatura ambiente durante 60 h. Se agregaron anhídrido acético (1.510 mL, 0.01600 mol) y 4-dimetilaminopiridina (97.7 mg, 0.000800 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se tomó en cloruro de metileno. La solución se lavó dos veces con HCl (1 N) y una vez con agua, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un aceite. El producto se trató con cloruro de metileno/ácido trifluoroacético/triisopropilsilano 100:2:2 (104 mL) durante 20 min. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 80%) para obtener el producto como un sólido blanco (447 mg, 30%).

25 LCMS: T.r. 1.12 min ES+ 371 (ácido fórmico)

Paso b: diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(((aminosulfonyl)(tert-butoxicarbonil)amino)metil)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo

30 Se disolvieron diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(6-cloro-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diilo (425.0 mg, 0.001146 mol), N-Boc-sulfamida (337.4 mg, 0.001720 mol) y trifetilfosfina (360.8 mg, 0.001376 mol) en acetato de etilo (10 mL), en atmósfera de nitrógeno y se le agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (338.6 μL, 0.001720 mol) como una solución en acetato de etilo (2 mL). Esta solución se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 50%) para dar el producto contaminado con óxido de trifetilfosfina (502 mg).

35 LCMS: T.r. 1.49 min ES+ 549 (ácido fórmico)

Paso c: diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(((aminosulfonyl)amino)metil)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diilo

40 Se trató diacetato de (2R,3R,4R,5R)-2-(((aminosulfonyl)(tert-butoxicarbonil)amino)metil)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (502 mg, 0.000914 mol) con ácido trifluoroacético/cloruro de metileno 1:2 (9 mL) durante 45 min. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 30% a 80%) para obtener el producto como un sólido blanco (251 mg, 61%).

LCMS: T.r. 1.07 min ES+ 449 (ácido fórmico)

Paso d: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(4-metoxibencil)sulfanil]-9H-purin-9-il})tetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida (I-40)

45 Se calentaron diacetato de 2-(((aminosulfonyl)amino)metil)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-3,4-diilo (120.0 mg, 0.2674 mmol), p-metoxi-α-toluenotiol (149.0 μL, 1.069 mmol) y trietilamina (149.0 μL, 0.001069 mol) a reflujo en etanol (10 mL, 0.2 mol) durante toda la noche. Después de 14 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo se trató con amoníaco 7 N en MeOH (3 mL) a temperatura ambiente. Luego de 1 h, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC para obtener el producto como un polvo liofilizado (66 mg, 51%).

LCMS: T.r. 1.27 min ES+ 483 (ácido fórmico)

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.08 (br s, 1H), 6.87 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.61 (br s, 2H), 5.95 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.73 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.28-3.10 (m, 2H).

5 Ejemplo 60: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il}metilo (I-41)

Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

10 Se agitaron [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-il]metanol (1.000 g, 0.003060 mol), piridina (495.1 µL, 0.006121 mol), 4-dimetilaminopiridina (0.0748 g, 0.000612 mol) y anhídrido acético (577.5 µL, 0.006121 mol) en cloruro de metileno (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con cloruro de metileno, se extrajo con HCl 1 N, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (EtOAc/DCM 0% a 25%) para obtener el producto (1.129 g, 84%) como un aceite.

LCMS: T.r. 1.38 ES+ 477 (ácido fórmico).

15 Paso b: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

20 Se disolvieron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (369 mg, 0.00100 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (58 mg, 0.000050 mol) en tetrahydrofurano (10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se le agregó gota a gota cloruro de fluorobencilzinc 0.5 M en tetrahydrofurano (3 mL) en el transcurso de 10 min. La solución se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 min y después se calentó a 60 °C durante 3 h. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se vertió en NH₄Cl saturado (10 mL). Se le agregó Na₂EDTA saturado (10mL) y la solución se extrajo tres veces con EtOAc. Se juntaron las fases orgánicas y se extrajeron dos veces con Na₂EDTA saturado, después una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 50%) para obtener el producto (322 mg, 73%) como un aceite.

LCMS: T.r. 1.63 ES+ 443 (ácido fórmico).

Paso c: {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metanol

30 Se trató acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (307 mg, 0.000694 mol) con amoníaco 7 M en metanol (5 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 80%) para dar el producto como un aceite (260 mg, 94%).

LCMS: T.r. 1.43 ES+ 401 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo

35 Se disolvieron {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metanol (249 mg, 0.000622 mol) y trietilamina (173.4 µL, 0.001244 mol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió en un baño de agua/hielo. Se le agregó gota a gota una solución 2 M de clorosulfonamida en acetonitrilo (0.0012 mol, 600 µL). Luego de 1.5 h, la reacción se detuvo con metanol, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 30% a 80%) para obtener el producto como un aceite (262 mg, 88%).

LCMS: T.r. 1.49 ES+ 480 (ácido fórmico).

Paso e: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il}metilo (I-41)

45 Se trató sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(4-fluorobencil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo (252 mg, 0.000526 mol) con ácido trifluoroacético/agua 4:1 (5m L) durante 15 min a temperatura ambiente. La solución se concentró esta sequedad y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto como un polvo liofilizado (106 mg, 46%).

LCMS: T.r. 1.15 ES+ 440 (ácido fórmico).

50 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO + D₂O): δ 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.40 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, J = 5.6 Hz), 7.10 (dd, 2H, J = 8.8 Hz, J = 8.8 Hz), 6.06 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 5.1 Hz, J = 5.1 Hz), 4.43 (s, 2H), 4.31-4.18 (m, 4H).

Ejemplo 61: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il}metilo (I-59)

Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

Se disolvieron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (775 mg, 0.00210 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (120 mg, 0.00010 mol) en tetrahydrofurano (20 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se le agregó gota gota bromuro de fenetilzinc 0.5 M en tetrahydrofurano (5 mL) en el transcurso de 5 min. La solución se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 min a temperatura ambiente y después se calentó a 60 °C durante 30 min. La reacción se vertió en NH₄Cl saturado (20 mL). Se le agregó Na₂EDTA saturado (20 mL) y la solución se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂EDTA saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 50%) para obtener el producto como un aceite (643 mg, 70%).

LCMS: T.r. 1.66, ES+ 439.6 (ácido fórmico).

Paso b: {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metanol

Se trató acetato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo (643 mg, 0.00147 mol) con amoníaco 7 M en metanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 50%) para dar el producto como un aceite (473mg, 81%).

LCMS: T.r. 1.52, ES+ 397 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo

Se disolvieron {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metanol (464 mg, 0.00117 mol) y trietilamina (489 µL, 0.00351mol) en N,N-dimetilformamida seca (10 mL) en atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió en un baño de agua/hielo. Se le agregó gota a gota una solución 2 M de clorosulfonamida en acetonitrilo preparada previamente (800 µL) y la reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 0-5 °C. Después de 30 min, se le agregó clorosulfonamida 2 M en acetonitrilo (800 µL). Luego de 2 h, la reacción se detuvo con metanol y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 60%) para dar el producto como un aceite (435 mg, 78%).

LCMS: T.r. 1.52, ES+ 476.5 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il}metilo (I-59)

Se trató sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-fenetil-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo (435 mg, 0.000915 mol) con ácido trifluoroacético/agua 9:1 (5 mL) durante 20 min. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC para dar el producto como un polvo liofilizado (240 mg, 60%).

LCMS: T.r. 1.22, ES+ 436 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.87 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 6.06 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 5.70 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

Ejemplo 62: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il}metilo (I-12)

Paso a: N-{9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il]-9H-purin-6-il}benzamida

Se secó (-)-adenosina (0.668 g, 2.5 mmol) mediante coevaporación con piridina tres veces y se disolvió en piridina seca (12.5 mL). Se le agregó cloruro de trimetilsililo (1.90 mL, 12.5 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos antes de agregarle cloruro de benzoilo (1.45 mL, 12.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó junto con 2.7 mL de agua durante 5 minutos. Se le agregó NH₃ acuoso (5.05 mL de 29%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evaporó casi hasta sequedad. El residuo se disolvió en 39 mL de agua y se lavó con 13 mL de EtOAc. El producto precipitó de la capa acuosa y se aisló por filtración para dar 0.643 g, 69% de rendimiento.

LCMS: T.r. 1.09 min, ES+ 372.5 (ácido fórmico).

Paso b: N-[9-((3aR,4R,6R,6aR)-6-hidroximetil-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)-9H-purin-6-il]benzamida

Se disolvieron N-{9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroxi-5-(hidroximetil)tetrahydrofuran-2-il]-9H-purin-6-il}benzamida (0.643 g, 1.73 mmol), 2,2-dimetoxipropano (1.06 mL, 8.66 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidratado (0.333 g,

- 1.73 mmol) en acetona (43 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se calentó a 40 °C durante 3 horas. Una vez que se enfrió hasta temperatura ambiente, se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción y después aproximadamente la mitad del solvente se eliminó al vacío. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo cuatro veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron en Na₂SO₄. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para aislar el compuesto del título (0.419 g, 59%).

LCMS: T.r. 1.47 min, ES+ 412.6 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

- 10 Una solución de N-{9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-il}benzamida (0.419 g, 1.02 mmol) y TEA (0.284 mL, 2.04 mmol) en 3.4 mL de DMF seca se enfrió con un baño de hielo. Se le agregó lentamente una solución 1 M de clorosulfonamida (1.53 mL) en acetonitrilo. La solución turbia resultante se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron en Na₂SO₄. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1% a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para recoger el compuesto del título como un sólido blanco (0.315 g, 63%).

LCMS: T.r. 1.57 min, ES+ 491.6 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-12)

- 20 Aproximadamente 3 mL de TFA al 90%/H₂O se agregaron a sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(benzoilamino)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.315 g, 0.642 mmol) y se agitaron juntos durante 20 minutos a temperatura ambiente. La solución se eliminó y el producto se purificó por HPLC (0.113 g, 39%).

LCMS: T.r. 1.20 min, ES+ 451.5 (ácido fórmico).

- 25 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 11.18 (s,1H); 8.76 (s,1H); 8.63 (s,1H); 8.06 (d, J = 7.162 Hz, 2H); 7.67-7.63 (m,1H); 7.60-7.52 (m, 4H); 6.08 (d, J = 5.41 Hz,1H); 4.70 (t, J = 5.26 Hz,1H); 4.33-4.19 (m, 4H).

Ejemplo 63: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-[(4-fluorobenzoil)amino]-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (I-47)

El producto se preparó como se describe en el ejemplo 62, pasos a-d, usando cloruro de 4-fluorobenzoilo en el paso a.

- 30 LCMS: T.r. 1.12 min, ES+ 469 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H); 8.12 (m, 1H); 7.61 (br, 2H); 7.39 (t, J = 9.0, 8.8 Hz, 2H); 6.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 5.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 5.49 (d, J = 5.02 Hz, 1H); 4.70 (q, J = 5.3, 5.5 Hz, 1H); 4.33-4.19 (m, 4H).

- 35 Ejemplo 64: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(fenilsulfonil)amino]-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-48)

Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il)metilo

- 40 Se disolvió [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il)metanol (0.500 g, 1.63 mmol) en piridina (12.5 mL) y se enfrió con un baño de hielo. Se le agregó lentamente anhídrido acético (0.154 mL, 1.63 mmol), la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante toda la noche. Después la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de CuSO₄ (ac), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (70% a 100% EtOAc/hex) para dar el producto, 0.336 g (59%).

LCMS: T.r. 1.41 min, ES+ 350.5 (ácido fórmico).

- 45 Paso b: acetato de (3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bencensulfonilamino-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ilmetilo

Se disolvieron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.738 g, 2.11 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0.942 mL, 7.39 mmol) en piridina seca (21 mL) y se agitaron a 80 °C. Después de 22 horas, se agregó más cloruro de bencenosulfonilo (0.942 mL, 7.39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante otras 6 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en

CH₂Cl₂. Las fases orgánicas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El crudo de color anaranjado oscuro se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (70% a 100% EtOAc/hex) para obtener el producto (0.600 g, 58%).

LCMS: T.r. 1.66 min, ES+ 490.5 (ácido fórmico).

5 Paso c: N-{9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-il}benzenosulfonamida

10 Se disolvió acetato de (3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bencenesulfonilamino-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ilmetilo (0.600 g, 1.23 mmol) en aproximadamente 3 mL de solución de NH₃ 7 N/MeOH y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró después al vacío y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0% a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar un sólido blanco (0.330 g, 60%).

LCMS: T.r. 1.34 min, ES+ 448 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[(fenilsulfonil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

15 Se trató N-{9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-il}benzenosulfonamida (0.293 g, 0.655 mmol) con clorosulfonamida como se describe en el ejemplo 62 paso c, con un tiempo de reacción de 2 horas. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 1% de MeOH/EtOAc) para dar una espuma (0.142 g, 41%).

LCMS: T.r. 1.55 min, ES+ 527.5 (ácido fórmico).

20 Paso e: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(fenilsulfonil)amino]-9H-purin-9-il}-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-48)

25 Aproximadamente 3 mL de TFA al 90%/H₂O se agregaron a sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-{6-[(fenilsulfonil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.142 g, .270 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se eliminó y el producto se purificó por HPLC (0.0727 g, 55%).

LCMS: T.r. 1.25 min, ES+ 487.5 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 12.93 (bs, 1H); 8.46 (bs, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.98 (bs, 2H); 7.62-7.54 (m, 5H); 5.96 (d, J = 5.3, 2H); 5.66, (d, J = 5.5, 1H); 5.45 (d, J = 5.3, 1H); 4.56 (m, 1H); 4.29-4.15 (m, 3H).

30 Ejemplo 65: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{2-amino-6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-18)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando 2-amino-6-cloropurina ribósido como material de partida y (S)-(+)-1-aminoindano en el paso b.

LCMS: T.r. 1.31 min, ES+ 478 (acetato de amonio).

35 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 6.00 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.93 (br, 1H), 4.76 (t, 1H, J = 5.3 Hz), 4.49 (ddd, 2H, J = 3.7 Hz, J = 10.0 Hz, J = 11.0 Hz), 4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, 1H, J = 3.8 Hz, J = 7.5 Hz), 3.16 (ddd, 1H, J = 3.4 Hz, J = 8.7 Hz, J = 15.9 Hz), 2.99 (td, 1H, J = 6.0 Hz, J = 19.8 Hz), 2.74 (dtd, 1H, J = 4.0 Hz, J = 7.8 Hz, J = 15.8 Hz), 2.06 (tt, 1H, J = 5.7 Hz, J = 15.8 Hz)

Ejemplo 66: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (I-29)

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

45 Se hicieron reaccionar clorhidrato de (1R,2S,3R,4R)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-aminociclopentano (250.0 mg, 0.001361 mol) y 5-amino-4,6-dicloropirimidina (240.0 mg, 0.001463 mol) y trietilamina (395.0 μL, 0.002834 mol) en 1-butanol (4.0 mL, 0.044 mol) en un microondas a 180 °C durante 20 minutos. La reacción se concentró al vacío hasta sequedad, se volvió a disolver en EtOH se preadsorbió en sílice. Después esto se eluyó a través de un tampón de sílice con EtOAc para recuperar la pirimidina de partida. La elución con 20% de EtOH/EtOAc dio el producto (285 mg, 76%).

LCMS: T.r. 0.96 min, ES+ 275 (acetato de amonio).

Paso b: [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

- Se disolvieron (1R,2S,3R,5R)-3-[[5-amino-6-cloropirimidin-4-il]amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (335.0 mg, 0.001219 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (280 mg, 0.0015 mol) en N,N- dimetilformamida (5.00 mL) y trimetoximetano (10.0 mL, 0.0914 mol) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. La reacción se agitó durante toda la noche, se concentró al vacío, se diluyó con agua y se volvió a concentrar al vacío. Después el residuo se concentró dos veces al vacío de tolueno. El residuo se tomó en acetona (15.0 mL, 0.204 mol) y 2,2-dimetoxipropano (5.0 mL, 0.041 mol) y se agitó durante 2 horas hasta que se confirmó que se había completado por LCMS. La mezcla se basificó con solución de bicarbonato de sodio (20 mL), y se concentró al vacío para eliminar el solvente orgánico. El residuo acuoso se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Una cromatografía por desorción súbita (0-100% de EtOAc/DCM) dio el producto deseado (210 mg, 53%).
- 5 LCMS: T.r. 1.65 min, ES+ 325 (acetato de amonio).
- Paso c: ((3aR,4R,6R,6aS)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol
- Se disolvieron [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol (210.0 mg, 0.0006466 mol) y (S)-(+)-1-aminoindano (103.7 µL, 0.0008083 mol) en etanol (3.0 mL, 0.051 mol) y trietilamina (135.2 µL, 0.0009699 mol). La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 11 minutos. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/cloruro de metileno) para dar el producto (175 mg, 64%).
- 15 LCMS: T.r. 2.17 min, ES+ 422 (acetato de amonio).
- Paso d: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metilo
- 20 Se disolvió 6-[6-(indan-1-ilamino)-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidro-ciclopenta[1,3]-dioxol-4-il-metanol (170.0 mg, 0.0004033 mol) en cloruro de metileno (4 mL, 0.06 mol) y trietilamina (85 µL, 0.00061 mol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de hielo, se le agregó clorosulfonamida 2.0 M en acetonitrilo (0.30 mL, 0.00060 mol) y la mezcla se agitó durante 90 minutos a 0 °C. La reacción se detuvo con solución de bicarbonato de sodio diluida (20 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se evaporaron, se tomaron en EtOAc se filtraron a través de una almohadilla de sílice, eluyendo con EtOAc. Los filtrados se concentraron y se secaron al vacío para dar el producto (160 mg, 79%).
- 25 LCMS: T.r. 1.59 min, ES+ 501 (acetato de amonio).
- Paso e: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,3-dihidroxociclopentil)metilo (I-29)
- 30 Se disolvió sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aS)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metilo (160 mg, 0.00032 mol) en TFA/ H₂O 9:1 (10.0 mL) y se agitó durante 10 minutos. La reacción se concentró al vacío hasta sequedad y se concentró al vacío dos veces de MeOH. El residuo crudo se purificó por HPLC en fase reversa para dar el producto (65 mg, 44%).
- 35 LCMS: T.r. 1.24 min, ES+ 461 (acetato de amonio).
- ¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 7.73 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.66 (m, 4H), 5.31 (br, 1H), 3.96 (dd, 1H, J = 5.6 Hz, J = 8.6 Hz), 3.72 (dq, 2H, J = 5.8 Hz, J = 9.9 Hz), 3.53 (dd, 1H, J = 3.3 Hz, J = 5.5 Hz), 2.78 (m, 2H), 2.51 (ddd, 1H, J = 3.6 Hz, J = 8.6 Hz, J = 15.8 Hz), 2.37 (td, 1H, J = 8.1 Hz, J = 15.9 Hz), 2.11 (dtd, 1H, J = 3.7 Hz, J = 7.7 Hz, J = 12.6 Hz), 1.93 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)
- 40 Ejemplo 67: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo (I-5)
- Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo
- Se disolvió [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metanol (4.071g, 0.01325 mol) en piridina (50 mL, 0.6 mol) y se le agregó anhídrido acético (1500 µL, 0.016 mol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se le agregó más anhídrido acético (250 µL). Después de 5 h, se le agregó etanol (10 mL), la solución se agitó durante 10 min y después se concentró al vacío. El residuo se tomó en cloroformo y la solución se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado, después dos veces con CuSO₄ saturado, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/MeOH 1% a 4%) para obtener el producto como un aceite (3.774 g, 82%).
- 45 LCMS: T.r. 1.03 min, ES+ 350 (ácido fórmico).
- 50 Paso b: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo

- 5 Se disolvió acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metilo (3.77 g, 0.0108 mol) en dibromometano (150 mL, 2.2 mol) y se enfrió en un baño de agua y hielo en atmósfera de nitrógeno. Se agregaron gota a gota nitrito de tert-butilo (25.7 mL, 0.216 mol) y después bromotrimetilsilano (4.28 mL, 0.0324 mol). Luego de 6 h, la reacción se agregó gota a gota a NaHCO₃ saturado/DCM enfriado 1:1 (500 mL). La fase orgánica se lavó con agua y después solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 20% a 40%) para obtener el producto como un sólido blanco (3.79 g, 85%).

LCMS: T.r. 1.44 min, ES+ 415 (ácido fórmico).

Paso c: {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}metilo

- 10 Se disolvieron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-yl)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl]metilo (749 mg, 0.00181 mol), yoduro de cobre(I) (69.0 mg, 0.000362 mol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (127 mg, 0.000181 mol) en N,N-dimetilformamida seca (37 mL, 0.48 mol) en atmósfera de nitrógeno. Se agregaron N,N-diisopropiletilamina (631 µL, 0.00362 mol) y después fenilacetileno (798 µL, 0.00725 mol). La solución amarilla se calentó a 75 °C durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se tomó en DCM y la solución se lavó tres veces con Na₂EDTA saturado, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (heptano/EtOAc 20% a 60%) para obtener el compuesto como una espuma (659 mg, 84%) que se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 1.76 min, ES+ 435 (ácido fórmico).

Paso d: {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}metanol

- 20 Se trató acetato de {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}metilo (650 mg, 0.0015 mol) con amoníaco 7 M en metanol (10 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 20% a 60%) para obtener el producto (465 mg, 79%) como un sólido blanco.

LCMS: T.r. 1.56 min, ES+ 393 (ácido fórmico).

- 25 Paso e: sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}metilo

- 30 Se disolvieron {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}metanol (463 mg, 0.00118 mol) y trietilamina (329 µL, 0.00236 mol) en acetonitrilo seco (10 mL, 0.2 mol) en atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió en un baño de hielo y se le agregó gota a gota clorosulfonamida 2 M en acetonitrilo (800 µL). Luego de 1 h, se agregaron más trietilamina (300 µL) y clorosulfonamida 2 M en acetonitrilo (800 µL). Luego de 30 min, la reacción se detuvo con MeOH, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (DCM/EtOAc 10% a 40%) para obtener el producto como un sólido blanco (378 mg, 68%).

LCMS: T.r. 1.62 min, ES+ 472 (ácido fórmico).

- 35 Paso f: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuran-2-yl}metilo (I-5)

Se trató sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-yl]tetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl}metilo (370 mg, 0.00078 mol) con ácido trifluoroacético/agua 9:1 (5 mL) durante 30 min. La solución se concentró al vacío y el residuo se tomó en metanol para obtener el producto como un sólido blanco (234 mg, 69%) que se aisló por filtración.

- 40 LCMS: T.r. 1.26 min, ES+ 432 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.95 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.54 (m, 3H), 6.08 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, J = 4.8 Hz), 4.35-4.20 (m, 4H).

Ejemplo 68: sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-yl}-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-yl)metilo (I-60)

- 45 Paso a: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-cloro-9H-purin-9-yl)-5-(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3,4-diol

A una solución de 6-cloro-9-β-D-ribofuranosilpurina (5.00 g, 17.4 mmol) y cloruro de trifenilmetilo (9.72 g, 34.8 mmol) en DMF (60 mL) se le agregó gota a gota DIPEA (2.7 mL, 19.1 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado amarillo se diluyó con cloroformo y se lavó con agua, HCl 0.5 N y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La espuma amarilla se purificó

mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 4% de MeOH/CHCl₃) para dar el producto como una espuma de color amarillo pálido (5.99 g, 65%).

LCMS: T.r. 1.93 min ES+ 529, 531 (ácido fórmico).

Paso b: benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-2-[(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3-ilo

- 5 A una solución de (2R,3R,4S,5R)-2-(6-cloro-9H-purin-9-il)-5-[(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3,4-diol (5.99 g, 11.3 mmol) en piridina (20 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota cloruro de benzoilo (1.45 mL, 12.5 mmol). Después de agitar durante seis horas la solución amarilla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con bicarbonato de sodio ac. saturado (3x), sulfato de cobre ac. saturado (3x) y agua (4x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La espuma marrón se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 1% de MeOH/CHCl₃) para dar una mezcla de regioisómeros. La mezcla se volvió a purificar en lotes de 1 g mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 2% de MeOH/CHCl₃) para dar el producto como un sólido blanco (1.505 g, 21%).

LCMS: T.r. 2.29 min ES+ 633, 635 (ácido fórmico).

Paso c: benzoato de (2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-[(triloxi)metil]tetrahidrofuran-3-ilo

- 15 A una solución de benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-4-hidroxi-2-[(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3-ilo (0.905 g, 1.43 mmol) y piridina (0.7 mL, 8.58 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (0.75 mL, 5.72 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante una hora, se llevó a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con bicarbonato de sodio ac. al 5% y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con sulfato de cobre ac. saturado (2x) y agua (4x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El aceite amarillo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 2% de MeOH/CHCl₃) para dar el producto como una espuma de color amarillo (0.781 g, 86%).

LCMS: T.r. 2.42 min ES+ 635, 637 (ácido fórmico).

Paso d: benzoato de (2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-4-fluoro-2-[(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3-ilo

- 25 Una solución de benzoato de (2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-[(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3-ilo (0.781 g, 1.23 mmol), (S)-(+)-1-aminoindano (0.316 mL, 2.46 mmol) y Et₃N (0.343 mL, 2.46 mmol) en etanol (25 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla marrón se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 2% de MeOH/CHCl₃) para dar el producto (0.705 g, 79%).

LCMS: T.r. 2.57 min ES+ 732 (ácido fórmico).

- 30 Paso e: benzoato de (2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-4-fluoro-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ilo

- 35 A una solución de benzoato de (2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-4-fluoro-2-[(tritoloxi)metil]tetrahidrofuran-3-ilo (0.715 g, 0.98 mmol) en éter (9 mL) se le agregó ácido fórmico (6 mL) y la reacción se agitó durante cuatro horas. La solución se diluyó con éter y se lavó con bicarbonato de sodio ac. saturado para detenerla. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La espuma beige se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 2% de MeOH/CHCl₃) para dar el producto (0.468 g, 98%).

LCMS: T.r. 1.87 min ES+ 490 (ácido fórmico).

Paso f: benzoato de (2R,3R,4S,5R)-2-[[aminosulfonil]oxi]metil]-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-4-fluorotetrahidrofuran-3-ilo

- 40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, paso e, usando DMF como solvente.

LCMS: T.r. 1.83 min ES+ 569 (ácido fórmico).

Paso g: sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-4-fluoro-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-60)

- 45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, paso d, usando benzoato de (2R,3R,4S,5R)-2-[[aminosulfonil]oxi]metil]-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il}-4-fluorotetrahidrofuran-3-ilo. LCMS: T.r. 1.46 min ES+ 465 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.34 (bs, 1H); 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.36-7.12 (m, 4H); 6.56 (dd, J = 3.7 Hz, 17.9 Hz, 1H); 5.90 (bs, 1H); 5.25-5.08 (dt, J = 3.1 Hz, 51.7 Hz, 1H); 4.57 (dt, J = 3.2 Hz, 16.5 Hz, 1H); 4.40 (d, J = 5.1 Hz, 2H); 4.26 (q, J = 4.5 Hz, 1H); 3.17-3.03 (m, 1H); 3.02-2.63 (m, 1H); 2.75-2.63 (m, 1H); 2.11-1.98 (m, 1H).

Ejemplo 69: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(2-furil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-94)

5 Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(2-furil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

Se agitaron acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.10 g, 0.242 mmol), 2-(tributylestanil)furan (0.08 mL, 0.242 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.008 g, 0.012 mmol) en DMF (1 mL), en atmósfera de argón durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa (50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como una espuma amarilla (0.076 g, 78%).

LCMS: T.r. 2.45 min ES+ 401 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(2-furil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-94)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos d-f, usando DCM como solvente en el paso e.

15 LCMS: T.r. 1.02 min ES+ 398 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.91 (s, 1H); 8.77 (s, 1H), 8.08 (bs, 1H); 7.85 (d, J = 3.4 Hz, 1H); 7.50 (bs, 1H); 6.85-6.79 (m, 1H); 6.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.74 (bs, 1H); 5.54 (bs, 1H); 4.69 (bs, 1H); 4.37-4.16 (m, 4H).

Ejemplo 70: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(2-clorofenil)etiniil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-71)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-cloro-2-etinilbenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 466 (ácido fórmico)

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.58-7.33 (m, 3H); 6.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 4.76 (t, J = 4.9 Hz, 1H); 4.48-4.29 (m, 4H).

25 Ejemplo 71: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(3-fluorofenil)etiniil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-88)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-fluoro-3-etinilbenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.35 min ES+ 450 (ácido fórmico).

30 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.92 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 7.63-7.42 (m, 3H); 7.25 (dt, J = 2.4 Hz, J = 10.5 Hz, 1H); 6.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 4.76 (t, J = 4.9 Hz, 1H); 4.47-4.27 (m, 4H).

Ejemplo 72: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-[(2-metoxifenil)etiniil]-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-90)

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-etinil-2-metoxibenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.23 min ES+ 462 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.95 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.66-7.45 (m, 4H); 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 5.70 (s, 1H); 5.49 (s, 1H); 4.68 (s, 1H); 4.38-4.14 (m, 1H); 3.91 (s, 3H)

40 Ejemplo 73: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(4-bromofenil)etiniil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-150)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-bromo-4-etinilbenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.49 min ES+ 509, 511 (ácido fórmico).

45 ¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.93 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.81-7.57 (m, 4H); 6.06 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 4.67 (t, J = 4.9 Hz, 1H); 4.36-4.15 (m, 4H).

Ejemplo 74: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-[[3-(trifluorometil)fenil]etnil]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-108)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-etnil-3-(trifluorometil)benceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

5 LCMS: T.r. 1.52 min ES+ 501 (ácido fórmico)

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.00 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 8.08-8.01 (m, 2H); 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.60 (s, 2H); 6.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H); 5.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H); 4.69 (q, J = 5.3 Hz, 1H); 4.37-4.15 (m, 4H).

10 Ejemplo 75: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-fluorofenil)etnil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-144)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-etnil-4-fluorobenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.34 min ES+ 450 (ácido fórmico)

15 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.96 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 7.79 (t, J = 5.4 Hz, 2H); 7.61 (bs, 2H); 7.37 (t, J = 8.9 Hz, 2H); 6.09 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 4.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H); 4.37-4.17 (m, 4H).

Ejemplo 76: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo

Paso a: (1R,2R,3S,5S)-3-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol

20 A una solución de (1S,5S)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (3.19 g, 27.9 mmol) (An, G.-I.; Rhee, H. Nucleosides Nucleotides 2002, 21, 65-72) en DCM (143 mL) a 0 °C se le agregó ácido 3-cloroperbenzoico (7.52 g, 33.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le agregó gel de sílice (20 g), la mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (2.75 g, 76%).

LCMS: T.r. 0.37 min ES+ 131 (acetato de amonio).

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

30 A una solución de (1R,2R,3S,5S)-3-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol (3.65 g, 21.0 mol) en DCM (121 mL) a 0 °C se le agregó 1-(dimetoximetil)-4-metoxibenceno (10.7 mL, 63.1 mmol) seguido de p-toluensulfonato de piridinio (530. mg, 2.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (4.10 g, 78%).

LCMS: T.r. 1.68 min ES+ 249 (acetato de amonio).

Paso c: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

35 Una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2.10 g, 13.6 mmol), DIPEA (3.57 mL, 20.5 mmol) y (S)-(+)-1-aminoindano (1.93 mL, 15.0 mmol) en 1-butanol (60.0 mL) se calentó a reflujo durante 60 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (2.72 g, 80%).

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 251 (acetato de amonio).

Paso d: (4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilaminol-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

40 A una solución de N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3.70 g, 14.8 mmol) en DMF (49.4 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó NaH (60% en peso en aceite mineral, 546 mg, 13.6 mmol) y la suspensión se agitó a 70 °C durante 10 minutos. A esto se le agregó (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina (2.82 g, 11.4 mmol) en DMF (35.3 mL) y la reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se detuvo con solución saturada de cloruro de sodio (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), se secó en (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (30 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (3.90 g, 69%).

LCMS: T.r. 1.86 min ES+ 500 (acetato de amonio).

Paso e: O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato

5 A una solución de (4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (4.00 g, 8.02 mmol) en DCM (169 mL) en atmósfera de Ar se le agregó DMAP (2.94 g, 24.1 mmol) seguido de clorotiocarbonato de fenilo (2.22 mL, 16.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 100% de EtOAc/hexanos, columna pretratada con 1% de Et₃N/hexanos) para dar el compuesto del título (5.00 g, 99%).

LCMS: T.r. 2.34 min ES+ 636 (acetato de amonio).

10 Paso f: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina

15 A una solución de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato (5.00 g, 7.88 mmol) en tolueno (150 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó Bu₃SnH (4.24 mL, 15.8 mmol) seguido de 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (259 mg, 1.58 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos, la mezcla se enfrió, se concentró hasta 30 mL y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (30 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (3.00 g, 79%).

LCMS: T.r. 2.12 min ES+ 483 (acetato de amonio).

20 Paso g: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

25 Una solución de N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-amina (3.00 g, 5.90 mmol) en THF (11.6 mL), agua (11.6 mL) y AcOH (34.9 mL, 614 mmol) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 60 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (2.10 g, 98%).

LCMS: T.r. 1.46 min ES+ 365 (acetato de amonio).

Paso h: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, pasos a-b y pasos e-g, usando CH₃CN como solvente en el paso f.

LCMS: T.r. 1.54 min ES+ 444 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.37 (d, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H) ppm.

35 Ejemplo 77: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 76, pasos a-g, usando (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina (Maruyama, Y.; Hirabayashi, K.; Hori, K. PCT Int. Appl. WO03037862A1, 2003) en el paso c y el ejemplo 86 pasos g-h.

40 LCMS: T.r. 1.46 min ES+ 474 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.20 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 4H) 3.19-3.05 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H).

Ejemplo 78: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(6-isobutil-9H-purin-9-il)ciclopentil]metilo (I-97)

45 Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo

A una solución de ((3aR,4R,6R,6aS)-[6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il]-metanol (2.3 g, 6.4 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1.03 mL, 0.0127 mol) se le agregó anhídrido acético (1.20 mL, 12.7 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (20 mg, 0.10 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con DCM y se

lavó con agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto (1.83 g, 78%).

LCMS: T.r. 2.20 min ES+ 367 (ácido fórmico).

5 Paso b: acetato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-isobutil-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo

10 A una solución de acetato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo (250.0 mg, 0.68 mmol) en THF desgasificado (6 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 0.038 mmol) seguido de bromuro de isobutilzinc 0.5 M en tetrahidrofurano (2.04 mL) gota a gota en el transcurso de 15 min. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió, después se detuvo con NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con solución ac. de saturada de Na₂EDTA y después con agua. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título (120 mg, 45%).

LCMS: T.r.1.60 min ES+ 389 (ácido fórmico).

15 Paso c: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(6-isobutil-9H-purin-9-il)ciclopentil]metilo (I-97)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos d-f.

LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 386 (ácido fórmico).

20 ¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.87 (s,1H); 8.66 (s,1H); 7.52 (bs, 2H); 4.86 (dd, J = 9.3,18.1 Hz,1H); 4.41 (dd, J = 5.3, 9.0 Hz,1H); 4.17 (dd, J = 6.8, 9.8 Hz, 1H,); 4.08 (dd, J = 6.3, 9.8 Hz, 1H); 3.88 (dd, J = 2.8, 5.2 Hz, 1H,); 2.98 (d, J = 72 Hz, 1H); 2.40-2.27 (m,3H); 1.87-1.78 (m, 1H); 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 79: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(6-propil-9H-purin-9-il)ciclopentil]metilo (I-96)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 78, pasos b-c, usando bromuro de n-propilzinc en el paso b.

LCMS: T.r. 0.98 min ES+ 372 (ácido fórmico).

25 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.85 (s, 1H); 8.66 (s, 1H); 7.52 (bs, 2H); 4.86 (dd, J = 9.3,18.1 Hz, 1H); 4.41 (dd, J = 5.3, 9.0 Hz, 1H); 4.17 (dd, J = 6.8,9.8 Hz, 1H); 4.08 (dd, J = 6.3, 9.8 Hz, 1H); 3.88 (dd, J = 2.7, 5.2 Hz, 1H); 3.09-3.05 (m, 2H); 2.40-2.25 (m, 2H); 1.90.1.79 (m, 3H); 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 80: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-(2-feniletíl)-9H-purin-9-il]ciclopentil}-metilo (I-79)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 78, pasos b-c, usando bromuro de feniltzinc en el paso b.

LCMS: T.r.1.26 min ES+ 434 (ácido fórmico).

35 ¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.85 (s,1H); 8.65 (s,1H); 7.52 (bs, 2H); 7.30-7.24 (m, 4H); 7.19-7.13 (m,1H); 4.86 (dd, J = 9.3,18.0 Hz, 1H); 4.41 (dd, J = 5.3, 9.0 Hz, 1H); 4.17 (dd, J = 6.8, 9.8 Hz, 1H); 4.08 (dd, J = 6.3, 9.8 Hz, 1H); 3.88 (dd, J = 2.7, 5.2 Hz, 1H); 3.40 (dd, J = 6.5, 9.3 Hz, 2H); 3.17 (dd, J = 6.6, 9.3 Hz, 2H); 2.40-2.26 (m, 2H); 1.88-1.78 (m, 1H).

Ejemplo 81: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentil}metilo (I-138)

Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-yodo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo

40 A una solución de acetato de [(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo (185 mg, 0.45 mmol) en 2-butanona (8 mL) a 0 °C se le agregó NaI (1.36 g, 9.08 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (174.8 μL, 2.27 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C, se detuvo con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para obtener el compuesto del título (140 mg, 67%).

45 LCMS: T.r. 1.51 min ES+ 459 (ácido fórmico).

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

- Una solución de acetato de $[(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-yodo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo$ (140.0 mg, 0.31 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (25 mg, 0.036 mmol), DIPEA (140 μ L, 0.80 mmol), CuI (20 mg, 0.1 mmol) y fenilacetileno (170 μ L, 1.5 mmol) en DMF (5.0 mL) en atmósfera de nitrógeno se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se concentró y el residuo se tomó en DCM (50 mL).
- 5 Éste se lavó con Na_2EDTA ac. saturado (2 x 10 mL) y después agua (10 mL). Las fases orgánicas se concentraron para proporcionar una goma negra. Este producto crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se le agregó amoníaco 7.0 M en metanol (5.0 mL). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 63%).
- 10 LCMS: T.r. 1.51 min ES+ 391 (ácido fórmico).
- Paso c: sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentil\}metilo$ (I-138)
- El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos e-f.
- LCMS: T.r. 1.30 min ES+ 430 (ácido fórmico).
- ^1H-NMR (300 M Hz, CD_3OD): δ 8.87 (bs, 1H); 8.64 (s, 1H); 7.78-7.73 (m, 2H); 7.50-7.41 (m, 3H); 4.98 (dd, J = 9.3, 17.9 Hz, 1H); 4.61 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 1H); 4.27 (dd, J = 2.2, 5.7 Hz, 1H); 4.11 (dd, J = 2.9, 5.4 Hz, 1H); 2.57-2.42 (m, 2H); 2.18-2.06 (m, 1H); 1.27-1.24 (m, 1H).
- 15 Ejemplo 82: N- $[(1R,2R,3S,4R)-4-[6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil]metil\}sulfamida$ (I-87)
- Paso a: (aminosulfonil) $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il\}metil\}carbamato$ de tert-butilo
- 20 A una solución de $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-(6-cloro-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydro-ciclopenta[1,3]dioxol-4-il\}-metanol$ (Yang, M.; Wei, Y.; Schneller, S. W. J. Org. Chem. 2004, 69, 3993-3996) (250.0 mg, 0.77 mmol), N-Boc-sulfonamida (226.6 mg, 1.16 mmol) y trifenilfosfina (242.3 mg, 0.92 mol) en EtOAc (8 mL) se le agregó gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (227.3 μ L, 1.16 mmol) como una solución en EtOAc (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para obtener el producto como una mezcla inseparable con óxido de trifenilfosfina. El material se utilizó como tal.
- 25 LCMS: T.r. 2.49 min ES+ 503 (ácido fórmico).
- Paso b: N- $[(1R,2R,3S,4R)-4-[6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-2,3-dihidroxiciclopentil]metil\}sulfamida$ (I-87)
- 30 A la mezcla obtenida en el paso a se le agregó ácido trifluoroacético en DCM (3 M, 50 mL). La solución resultante se agitó durante 30 minutos y después se evaporó. Este material crudo se combinó con (S)-(+)-1-aminoindano (197.6 μ L, 1.54 mmol) y Et_3N (214.6 μ L, 1.54 mmol) y etanol (5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, después se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en TFA/agua (9:1, 5 mL), se agitó durante 10 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/EtOAc) y HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (49 mg, 13% del paso a).
- 35 LCMS: T.r. 1.26 min ES+ 460 (ácido fórmico).
- ^1H-NMR (300 M Hz, d_6-DMSO): δ 8.21 (bs, 1H); 8.15 (s, 1H); 7.28-7.05 (m, 4H); 5.74 (bs, 1H); 4.67 (dd, J = 9.1, 18.0 Hz, 1H); 4.34 (dd, J = 5.5, 8.7 Hz, 1H); 3.83 (dd, J = 3.2, 5.2 Hz, 1H); 3.12-2.91 (m, 3H); 2.88-2.75 (m, 1H); 2.32 (td, J = 8.8, 12.9 Hz, 1H); 2.18-2.06 (m, 1H); 2.02-1.86 (m, 1H); 1.70 (dd, J = 10.4, 20.9 Hz, 1H).
- 40 Ejemplo 83: sulfamato de $\{(1R,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil\}metilo$ (I-141)
- Paso a: $(1S,2R,4R)-4-[6-cloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-4-il]amino\}-2-(hidroximetil)ciclopentanol$
- 45 Una solución de $(1S,2R,4R)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol$ (0.485 g, 3.69 mmol) (Ho, J. Z.; Mohareb, R M.; Anh, J. H.; Sim, T. B.; Rapoport, H. J. Org. Chem. 2003, 68, 109-114), 4,6-dicloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidina (0.392 g, 1.48 mmol) (Montgomery, J. A.; Hewson, K. J. Med. Chem. 1967, 10, 665-667) y trietilamina (0.30 mL, 2.22 mmol) en butanol (4 mL) se calentó por irradiación con microondas a 150 °C durante 450 segundos. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (100% de EtOAc) para dar el compuesto del título (0.454 g, 85%).
- 50 LCMS: T.r. 1.28 min ES+ 360 (ácido fórmico).

Paso b: (1S,2R,4R)-4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-ciclopentanol

5 A una solución de (1S,2R,4R)-4-[[6-cloro-5-(2,2-dietoxietil)pirimidin-4-il]amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol (0.454 g, 1.26 mmol) en dioxano (9 mL) se le agregó HCl ac. 1 N (1.8 mL) y la reacción se agitó durante 2 días. La reacción se neutralizó a pH ~7 con NH₄OH ac. y después se concentró. El producto deseado se trituró con etanol para dar un sólido blanco (0.339 g, 100%).

LCMS: T.r. 1.16 min ES+ 268 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metilo (I-141)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, pasos a-b y d-g, usando (S)-(+)-1-aminoindano en el paso d.

LCMS: T.r. 1.12 min ES+ 444 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.24-7.06 (m, 5H); 6.58 (t, J = 3.6 Hz, 1H); 5.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 5.28 (m, 1H); 4.30-4.16 (m, 2H); 3.72-3.58 (m, 1H); 3.06-2.95 (m, 1H); 2.93-2.81 (m, 1H); 2.64-2.53 (m, 1H); 2.51-2.06 (m, 4H); 2.03-1.91 (m, 1H); 1.83-1.66 (m, 1H).

15 Ejemplo 84: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-2-hidroxiciclopentil)metilo (I-127)

Paso a: (6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropilhexahidrociclopenta[f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol

20 A una solución de (1R,2S,3R,5R)-3-(6-cloro-purin-9-il)-5-hidroximetil-ciclopentano-1,2-diol (Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 3075-308) (0.44 g, 1.55 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.461 mL, 3.1 mmol) en AcCN (15 mL) se le agregó 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (0.581 mL, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.545 g, 67%).

LCMS: T.r. 2.80 min ES+ 527 (ácido fórmico).

25 Paso b: O-[(6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropilhexahidrociclopenta[f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-il] O-fenil tiocarbonato

30 A una solución de (6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropilhexahidrociclopenta[f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (0.762 g, 1.44 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (0.529 g, 4.34 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó clorotiocarbonato de fenilo (0.440 mL, 3.2 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.851 g, 88%).

LCMS: T.r. 3.10 min ES+ 663 (ácido fórmico).

Paso c: 6-cloro-9-[(6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropil-hexahidrociclopenta[f][1,3,5,2,4]-trioxadisilocin-8-il]-9H-purina

35 A una solución de O-[(6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropilhexahidrociclopenta[f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-il] O-fenilo tiocarbonato (0.851 g, 1.28 mol) en tolueno (20 mL) se le agregó hidruro de tri-n-butilestaño (0.680 mL, 2.53 mmol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0.075 g, 0.46 mmol). Esta solución se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.14 g, 74%).

LCMS: T.r. 2.92 min ES+ 512 (ácido fórmico).

40 Paso d: (1S,2R,4R)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

45 A una solución de 6-cloro-9-[(6aR,8R,9aS)-2,2,4,4-tetraisopropilhexahidrociclopenta[f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purina (0.518 g, 1.0 mmol) en THF/piridina (5.2 mL, 1:1) se le agregó ácido fluorhídrico en piridina (0.381 mL, 15.2 mmol). La reacción se agitó durante 14 h después se detuvo con NaHCO₃ ac. saturado y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en solución al 10% de MeOH/DCM, se filtró, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM para dar el compuesto del título (0.171 g, 63%).

LCMS: T.r. 0.87 min ES+ 269 (ácido fórmico).

Paso e: (1S,2R,4R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-ciclopentanol

5 A una solución de (1S,2R,4R)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (0.496 g, 0.0018 mol) en DMF (10 mL) se le agregó cloruro de tert-butildimetilsililo (0.348 g, 0.0023 mol), N,N-dimetilaminopiridina (0.023 g, 0.00019 mol) e imidazol (0.276 g, 0.0041 mol). Esta solución se agitó durante 1 h y después la mezcla de reacción se detuvo con agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/DCM) para obtener el compuesto del título (0.462 g, 65%).

LCMS T.r. 1.99 min ES+ 384 (ácido fórmico).

Paso f: (1S,2R,4R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)ciclopentanol

10 Una solución de (1S,2R,4R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)ciclopentanol (0.091 g, 0.24 mmol), trietilamina (0.1 mL, 0.72 mmol) y (S)-1-aminoindano (0.0662 g, 0.48 mmol) en etanol (5 mL) se calentó a reflujo a 95 °C durante 14 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 60% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0.09 g, 80%).

LCMS: T.r. 2.14 min ES+ 480 (ácido fórmico).

15 Paso g: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-(6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-9H-purin-9-il)-2-hidroxiciclopentil)metilo (I-127)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, pasos b y e-g.

LCMS: T.r. 1.33 min ES+ 445 (ácido fórmico).

20 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.29-7.14 (m, 4H), 5.94-5.82 (m, 1H), 5.24-5.09 (m, 1H), 4.39-4.21 (m, 3H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 2H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H).

Ejemplo 85: sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentil]-metilo (I-109)

Paso a: (1S,2R,4R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentanol

25 Una solución de (1S,2R,4R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(6-cloro-9H-purin-9-il)ciclopentanol (0.1 g, 0.26 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.006 g, 0.0089 mmol), CuI (0.004 g, 0.02 mmol) y trietilamina (0.145 mL, 1.04 mmol) en DMF (5 mL) se calentó 70 °C en atmósfera de argón durante 1 h. Se le agregó fenilacetileno (0.057 mL, 0.52 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3 h y la reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ ac. saturado y Na₂EDTA ac saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0.096 g, 82%).

30

LCMS: T.r. 2.17 min ES+ 449 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de ((1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]ciclopentil)metilo (I-109)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, pasos b y e-g.

LCMS: T.r. 1.35 min ES+ 414 (ácido fórmico).

35 ¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.55-7.43 (m, 3H), 5.39-5.26 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 2.72-2.53 (m, 3H), 2.47-2.29 (m, 3H).

Ejemplo 86: sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-133)

Paso a: (clorosulfonil)carbamato de tert-butilo

40 Referencia: F. Hirayama et al., Biorg. Med. Chem., 2002,10,1509-1523.

45 A una solución en agitación de isocianato de clorosulfonilo (3.20 mL, 36.0 mmol) en benceno (15.0 mL) en un baño de agua a temperatura ambiente se le agregó alcohol tert-butílico (3.50 mL, 36.2 mmol) gota a gota, a través de una jeringa en atmósfera de nitrógeno. Después 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, al vacío durante 10 minutos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.08 g, 65%). El producto se almacenó en atmósfera de nitrógeno en un congelador.

LCMS: T.r. 0.94 min ES+ 215 (acetato de amonio).

Paso b: 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2.17 g, 18.2 mmol) (P. Reigan et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 5247) y N-yodosuccinimida (4.30 g, 19.1 mmol) se agitaron en acetonitrilo (30 mL) en atmósfera de argón durante 2 horas. Se recogió el precipitado para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (4.33 g, 94%).

5 LCMS: T.r. 0.80 min ES+ 246 (ácido fórmico).

Paso c: 5-[(trimetilsilil)etnil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

10 Se agitaron 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.111 g, 0.453 mmol), CuI (0.00431 g, 0.0226 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0318 g, 0.0453 mmol), DIPEA (0.158 mL, 0.906 mmol) y (trimetilsilil)acetileno (0.256 mL, 1.81 mmol) en DMF (5 mL) en atmósfera de argón durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x) y solución saturada de cloruro de sodio (1x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (50 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como un sólido marrón (0.0458 g, 47%).

LCMS: T.r. 1.51 min ES+ 216 (ácido fórmico).

Paso d: 5-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

15 Se agitaron 5-[(trimetilsilil)etnil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.320 g, 1.49 mmol) y carbonato de potasio (0.513 g, 3.72 mmol) en MeOH (6mL) durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con cloruro de amonio saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.185 g, 87%).

LCMS: T.r. 0.70 min ES+ 144 (ácido fórmico).

20 Paso e: 5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

5-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (0.293 g, 2.05 mmol) e hidróxido de paladio [20 por ciento en peso (en base seca)] sobre carbón [húmedo] (0.0644 g, 0.0458 mmol) se agitaron en etanol (10 mL), en atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado (0.260 g, 86%).

25 LCMS: T.r. 0.35 min ES+ 148 (ácido fórmico).

Paso f: [(2R,3S,5R)-5-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-3-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 91, pasos a-b, usando 5-etnil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina.

LCMS: T.r. 0.62 min ES+ 264 (ácido fórmico).

30 Paso g: (((2R, 3S, 5R)-5-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)sulfonil)carbamato de tert-butilo

35 A una solución de (2R,3S,5R)-5-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol (0.0560 g, 0.213 mmol) y 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina en AcCN (4 mL) a 0 °C se le agregó (clorosulfonil)carbamato de tert-butilo (0.0573 g, 0.266 mmol), la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo con amoníaco 7 N en metanol (2 mL) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (39 mg, 29%).

LCMS: T.r. 1.20 min, ES+ 443 (ácido fórmico estándar).

Paso h: sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-133)

40 Una solución de (((2R,3S,5R)-5-(5-etil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metoxi)sulfonil)carbamato de tert-butilo (39 mg, 0.617 mmol) en DCM (4 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL) se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró para dar un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.0203 g, 93%).

45 LCMS: T.r. 0.85 min ES+ 343 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 6.81 (dd, J = 6.2, 8.0 Hz, 1H); 4.62-4.57 (m, 1H); 4.31 (d, J = 3.8 Hz, 2H); 4.19 (dd, J = 3.6, 6.5 Hz, 1H); 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H); 2.72-2.61 (m, 1H); 2.42-2.33 (m, 1H); 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

5 Ejemplo 87: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(3,5-difluorofenil)etinil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-146)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-etinil-3,5-difluorobenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 468 (ácido fórmico).

10 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO + D₂O): δ 8.97 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.55-7.35 (m, 3H); 6.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 4.68 (t, J = 5.1 Hz, 1H); 4.36-4.15 (m, 4H).

Ejemplo 88: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(2,4-difluorofenil)etinil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-110)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-etinil-2,4-difluorobenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

15 LCMS: T.r. 1.38 min ES+ 468 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.99 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 7.88 (dd, J = 8.5 Hz, J = 6.4 Hz, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.55 (dt, J = 9.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1H); 7.28 (dt, J = 8.5 Hz, J = 2.6 Hz, 1H); 6.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 5.70 (bs, 1H); 5.50 (bs, 1H); 4.69 (t, J = 5.0 Hz, 1H); 4.35-4.19 (m, 4H).

20 Ejemplo 89: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(3-clorofenil)etinil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-134)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-cloro-3-etinilbenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.01 min ES+ 466 (ácido fórmico).

25 ¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.93 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 7.74 (t, J = 1.7 Hz, 1H); 7.64 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.58 (dq, J = 1.0, 1.1, 8.2 Hz, 1H); 7.54 (s, 2H); 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 6.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 5.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 4.63 (q, J = 5.0 Hz, 1H); 4.30-4.13 (m, 4H).

Ejemplo 90: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(3-bromofenil)etinil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-103)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos c-f usando 1-bromo-3-etinilbenceno en el paso c y DCM como solvente en el paso e.

LCMS: T.r. 1.01 min ES+ 512 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.99 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 7.92 (t, J = 1.7 Hz, 1H); 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 6.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.70 (bs, 1H); 5.50 (bs, 1H); 4.69 (bs, 1H); 4.38-4.18 (m, 4H).

35 Ejemplo 91: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-142)

Paso a: 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil-5-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-3-ilo

40 A una solución de 5-azaindol (0.152 g, 1.29 mmol) en AcCN (8 mL) se le agregó NaH (60% en aceite, 0.034 g, 1.42 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se le agregó cloruro de 1-cloro-2-desoxi-3,5-bis(p-toluoil)-α-D-ribofuranosilo (0.500 g, 1.29 mmol) (Zhang, W.; Ramasamy, K. S.; Averett, D. R. Nucleosides Nucleotides, 1999, 18, 2357-2365) en tres porciones. La reacción se calentó a 50 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite con EtOAc, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 100% EtOAc/hexanos) para dar el producto (0.248 g, 41%).

LCMS: T.r. 2.09 min ES+ 471 (ácido fórmico).

45 Paso b: (2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(1H-pirrolol[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-3-ol

A una solución de 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-3-ilo (0.764 g, 1.62 mmol) en metanol (30 mL) se le agregó resina amberlyst A-26 (-OH) (7 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró con MeOH y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el producto (0.762 g, 93%).

LCMS: T.r. 0.28 min ES+ 235 (ácido fórmico).

Paso c: (2R,3S,5R)-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-2-[[triisopropilsilil]oxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ol

A una solución de (2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-3-ol (0.348 g, 1.49 mmol) e imidazol (0.228 mg, 3.35 mmol) en DMF (3.0 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota cloruro de triisopropilsililo (0.29 mL, 2.24 mmol). La solución se diluyó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se extrajo con EtOAc (4x). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto (0.443 g, 76%).

LCMS: T.r. 1.35 min ES+ 391 (ácido fórmico).

Paso d: acetato de (2R,3S,5R)-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-2-[[triisopropilsilil]oxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ilo

A una solución de (2R,3S,5R)-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-2-[[triisopropilsilil]oxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ol (0.487 g, 1.25 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en piridina (1.6 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota anhídrido acético (0.130 mL, 1.38 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche, se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl ac. 1 M (1x), agua (1x) y solución saturada de cloruro de sodio (1x). Las fases orgánicas se lavaron con agua (2x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (0.464 g, 95%) que se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 1.49 min ES+ 433 (ácido fórmico).

Paso e: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-142)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40 pasos e-g usando acetato de (2R,3S,5R)-5-(1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)-2-[[triisopropilsilil]oxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ilo.

LCMS: T.r. 0.28 min ES+ 314 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.77 (s, 1H); 8.19 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 6.73 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.51 (dd, J = 5.9 Hz, 8.1 Hz, 1H); 4.58-4.55 (m, 1H); 4.27 (d, J = 3.8 Hz, 2H); 4.19 (dd, J = 3.6, 6.6 Hz, 1H); 2.65-2.58 (m, 1H); 2.42-2.37 (m, 1H).

Ejemplo 92: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-144)

Paso a: 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 paso a usando 4-cloropirrol[2,3-d]pirimidina (0.395 g, 2.57 mmol) y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 20% de EtOAc/hexanos) (1.07 g, 82%).

LCMS: T.r. 2.41 min ES+ 506 (ácido fórmico).

Paso b: (2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-tetrahidrofuran-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 paso b usando 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ilo (0.400 g, 0.791 mmol) para dar el producto como un sólido blanco (0.210 g, 100%).

LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 266 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-144)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 pasos c-e usando (2R,3S,5R)-2-(hidroximetil)-5-(4-metoxi-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3-ol.

LCMS: T.r. 1.15 min ES+ 345 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.44 (s, 1H); 7.58 (bs, 2H); 6.66 (dd, J = 6.6 Hz, J = 6.7 Hz, 1H); 6.60 (d, J = 3.7 Hz, 1H); 5.54 (d, J = 4.3 Hz, 1H); 4.45-4.35 (m, 1H); 4.20 (dd, J = 4.3 Hz, J = 4.1 Hz, 1H); 4.10 (dd, J = 5.6 Hz, J = 3.5 Hz, 1H); 4.04 (s, 3H); 2.66-2.54 (m, 1H); 2.34-2.23 (m, 2H).

5 Ejemplo 93: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-136)

Paso a: 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]tetrahidrofuran-3-ilo

10 Una solución de 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]tetrahidrofuran-3-ilo (0.355 g, 0.702 mmol) en n-butanol (1 mL), (S)-(+)-1-aminoindano (0.23 mL, 1.77 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.36 mmol) se calentó por irradiación con microondas a 190 °C durante 1200 segundos. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 20% de EtOAc/hexanos) para dar el producto como una espuma de color amarillo pálido (0.272 g, 64%).

LCMS: T.r. 2.04 min ES+ 603 (ácido fórmico).

15 Paso b: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-136)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 pasos b-e usando 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2,3-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]tetrahidrofuran-3-ilo

LCMS: T.r. 1.16 min ES+ 446 (ácido fórmico).

20 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.20 (s, 1H); 7.85 (d, J = 8.73 Hz, 1H); 7.59-7.35 (m, 4H); 6.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.60 (dd, J = 6.4 Hz, 7.0 Hz, 1H); 5.98-5.85 (m, 1H); 5.51 (d, J = 4.2 Hz, 1H); 4.44-4.33 (m, 1H); 4.25-3.98 (m, 3H); 3.09-2.80 (m, 2H); 2.46-2.37 (m, 1H); 2.32-2.17 (m, 1H); 2.06-1.88 (m, 1H).

Ejemplo 94: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(anilino-carbonil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-108)

25 Paso a: acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-[(anilino-carbonil)amino]-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

30 A una solución de acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.200 g, 0.572 mmol) en AcCN (3 mL) se le agregó gota a gota fenilisocianato (0.068 g, 0.572 mmol). La mezcla blanca se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, durante toda la noche a 50 °C y después se concentró para dar el compuesto del título (0.268 g, 100%).

LCMS: T.r. 1.86 min ES+ 469 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(anilino-carbonil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-108)

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos d-f usando acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-[(anilino-carbonil)amino]-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo.

LCMS: T.r. 1.34 min ES+ 466 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 11.76 (s, 1H); 10.22 (s, 1H); 7.64 (bs, 1H); 7.62 (bs, 2H); 7.36 (dd, J = 7.7 Hz, J = 8.0 Hz, 2H); 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 4.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H); 4.36-4.16 (m, 4H).

Ejemplo 95: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-118)

40 Paso a: 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-1[[4-metilbenzoil]oxi]metil]tetrahidrofuran-3-ilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 paso a usando 4-cloropirrolo[2,3-d]pirimidina.

LCMS: T.r. 2.43 min ES+ 506 (ácido fórmico).

45 Paso b: 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-3-ilo

- Una suspensión de 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]tetrahidrofuran-3-ilo (480 mg, 0.95 mmol), NaHCO₃ (96 mg, 1.14 mmol) y 54 mg de Pd(OH)₂ húmedo/C (20% de Pd en peso seco) en etanol/EtOAc (6 mL, 5:1) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 26 horas. La suspensión se filtró a través de Celite con metanol/EtOAc, se concentró, y el residuo crudo (450 mg, > 99%) se usó sin purificación posterior.
- 5 LCMS: T.r. 2.20 min ES+ 472 (ácido fórmico).
- Paso c: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-118)
- El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 pasos b-e usando 4-metilbenzoato de (2R,3S,5R)-2-[[4-metilbenzoil]oxi]metil]-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tetrahidrofuran-3-ilo.
- 10 LCMS: T.r. 1.72 min ES+ 315 (ácido fórmico).
- ¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.02 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.58 (bs, 2H); 6.81-6.67 (m, 2H); 5.56 (s, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.29-4.00 (m, 3H); 2.71-2.57 (m, 1H); 2.39-2.24 (m, 1H).
- Ejemplo 96: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-93)
- Paso a: (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ol
- 15 A una solución de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-tetrahidrofuran-3-ol seco (3.78 g, 15.04 mmol) e imidazol (2.46 g, 36.1 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó TBSCl (2.38 g, 15.80 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto se aisló como un sólido blanco (4.138 g, 75%) y se usó sin purificación posterior.
- 20 LCMS:T.r. 1.31 min ES+ 366 (ácido fórmico).
- Paso b: acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ilo
- A una solución de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ol (4.14 g, 11.3 mmol) y cantidad catalítica de DMAP en piridina (11.3 mL) a 0 °C se le agregó lentamente anhídrido acético (1.12 mL, 11.89 mmol). La solución se agitó mientras se calentaba hasta temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se detuvo con solución 1 N de HCl (70 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. saturada de CuSO₄ (50 mL) y se secaron (Na₂SO₄). Se aisló un sólido blanco luego de eliminar el solvente (4.143 g, 90%) y el material crudo se usó sin purificación posterior.
- 25 LCMS: T.r. 1.61 min ES+ 409 (ácido fórmico).
- Paso c: acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ilo
- 30 A una solución de acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-([tert-butil-(dimetil)silil]oxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ilo (2.00 g, 4.91 mmol) en CH₂Br₂ (98.2 mL) se le agregaron TMSBr (0.717 mL, 5.55 mmol) y después nitrito de t-butilo (3.98 mL, 33.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y después se vertió lentamente en 50 mL de una mezcla 1:1 de NaHCO₃ ac. saturado:CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 30% de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (1.26 g, 55%).
- 35 LCMS: T.r. 2.16 min ES+ 473 (ácido fórmico).
- Paso d: acetato de (2R,3S,5R)-2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuran-3-ilo
- Un matraz secado a la llama se cargó con Pd(OAc)₂ (0.0185 g, 0.0823 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0.0433 g, 0.123 mmol), ácido fenilborónico (0.151 g, 1.23 mmol) y K₂PO₄ en atmósfera de argón. Una solución de acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2-([tert-butil-(dimetil)silil]oxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ilo (0.388 g, 0.823 mmol) en dioxano seco (5.49 mL) se agregó a la mezcla y la solución se agitó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con CH₂Cl₂, se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (10 a 30% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite claro (0.247 g, 64%).
- 40 LCMS: T.r. 2.39 min ES+ 469.5 (ácido fórmico).
- 45 Paso e: sulfamato de [(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-(6-fenil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-93)
- El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40 pasos e-g.

LCMS: T.r. 1.31 min ES+ 392 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.02 (s, 1H); 8.84-8.81 (m, 3H); 7.64-7.56 (m, 5H); 6.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 5.60 (bs, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.31-4.27 (m, 1H); 4.22-4.18 (m, 1H); 4.15-4.12 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 2.45 (m, 1H).

Ejemplo 97: sulfamato de {(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-92)

5 Paso a: acetato de (2R,3S,5R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuran-3-ilo

A una solución de acetato de (2R,3S,5R)-5-(6-bromo-9H-purin-9-il)-2-({[tert-butil-(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidrofuran-3-ilo (1.26 g, 2.67 mmol) en CuI (0.102 g, 0.534 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.187 g, 0.267 mmol) en DMF se le agregaron DIPEA (0.930 mL, 5.34 mmol) y fenilacetileno (1.17 mL, 10.69 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 1 hora y después se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (70 mL) y se lavó con Na₂EDTA ac. saturado (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El aceite crudo oscuro se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (40% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (1.2 g, 91%).

LCMS: T.r. 2.37 min ES+ 493 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de {(2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-92)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40 pasos e-g.

15 (LCMS: T.r. 1.28 min ES+ 416 (ácido fórmico).

¹H NMR (300 M Hz, CD₃CN): δ 8.91 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 7.72 (m, 2H); 7.51 (m, 3H); 6.52 (t, J = 6.5 Hz, 1H); 5.79 (bs, 2H); 4.63 (m, 1H); 4.39-4.28 (m, 2H); 4.21 (m, 1H); 2.92-2.83 (m, 1H); 2.56-2.47 (m, 1H).

Ejemplo 98: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-([2-(trifluorometil)fenil]etinil)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-113)

20 Paso a: sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-yodo-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

A una solución de sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (645 mg, 1.59 mmol) en 2-butanona (30.0 mL) se le agregó NaI (4.77 g, 31.79 mmol). La reacción se enfrió hasta -10 °C y se le agregó ácido trifluoroacético (612 µL, 7.94 mmol). La reacción se agitó durante 4.5 horas, se detuvo con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con DCM. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (40% de EtOAc/DCM) para aislar el compuesto del título (0.642 g, 81%).

LCMS: T.r. 2.07 min ES+ 498 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-([2-(trifluorometil)fenil]etinil)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

A una solución de sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-yodo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.200 g, 0.402 mmol) en DMF (7 mL) se le agregó DIPEA (0.176 mL, 1.01 mmol), 1-etinil-2-trifluorometilbenceno (0.224 mL, 1.61 mmol), CuI (0.0191 g, 0.101 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0282 g, 0.0402 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con Na₂EDTA ac. saturado (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (15 a 50% de EtOAc/DCM) para aislar el compuesto del título (0.185 g, 85%).

Paso c: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-([2-(trifluorometil)fenil]etinil)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-113)

Se agitó sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-([2-(trifluorometil)fenil]etinil)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.185 g, 0.343 mmol) en 3 mL de TFA al 90%/H₂O durante 4 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (1 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para aislar el compuesto del título (0.0882 g, 52%).

LCMS: T.r. 1.46 min ES+ 500 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.00 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 7.83-7.57 (m, 4H); 6.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 5.71 (bs, 1H); 5.50 (bs, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.43-4.20 (m, 4H).

45 Ejemplo 99: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-[(4-clorofenil)etinil]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-91)

ES 2 390 803 T3

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 98 pasos a-c usando 1-cloro-4-etinilbenceno en el paso b.

LCMS: T.r. 1.46 min ES+ 466 (ácido fórmico).

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.98 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 7.76-7.72 (m, 2H); 7.61-7.58 (m, 4H); 6.10 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 5.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 5.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.69 (q, J = 5.0, 5.5 Hz, 1H); 4.34-4.20 (m, 4H).

Ejemplo 100: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(2-bromofenil)etinil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-140)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 98, pasos a-c, usando 1-bromo-2-etinilbenceno en el paso b.

10 LCMS: T.r. 1.41 min ES+ 510 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, CD_3OD): δ 8.14 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.06 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H); 6.94 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H); 6.68-6.64 (m, 1H); 6.61-6.57 (m, 1H); 5.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 3.98 (t, J = 5.0 Hz, 1H); 3.67-3.62 (m, 2H); 3.59-3.53 (m, 2H).

15 Ejemplo 101: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(4-metoxifenil)etinil]-9H-purin-9-il}tetrahydrofuran-2-il)metilo (I-123)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 98, pasos a-c, usando 4-etinilanisol en el paso b.

LCMS: T.r. 1.34 min ES+ 462 (ácido fórmico).

$^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.93 (s, 1H); 8.79 (s, 1H); 7.68-7.65 (m, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.10-7.06 (m, 2H); 6.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 5.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 5.50 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.71-4.67 (m, 1H); 4.34-4.19 (m, 4H).

20 Ejemplo 102: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(2-fluorofenil)etinil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-152)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 98, pasos a-c, usando 1-etinil-2-fluorobenceno en el paso b.

LCMS: T.r. 1.33 min ES+ 450 (ácido fórmico)

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, d_6 -DMSO): δ 8.99 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 7.82-7.77 (m, 1H); 7.66-7.58 (m, 2H); 7.48-7.34 (m, 2H); 6.11 (d, J = 5.02 Hz, 1H); 4.71-4.67 (m, 1H); 4.35-4.20 (m, 4H).

Ejemplo 103: éster (2R,3S,4R,5R) 5-(6-ciclopropiletinil-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetilo del ácido sulfámico (I-95)

30 Paso a: éster (3aR,4R,6R,6aR) 6-(6-ciclopropiletinil-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido sulfámico

35 Una solución de éster (3aR,4R,6R,6aR) 6-(6-yodo-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido sulfámico (172.0 mg, 0.277 mmol), ciclopropilacetileno (131 μL , 1.11 mmol), CuI (13.2 mg, 0.0692 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (19.4 mg, 0.0277 mmol) y DIPEA (120.5 μL , 0.6918 mmol) en tetrahydrofurano (5.0 mL, desgasificado con nitrógeno) se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se tomó en DCM. Esto se lavó con Na₂EDTA ac. saturado. Se separaron las capas, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para dar el producto (90 mg, 75%).

LCMS: T.r. 2.26 min ES+ 436 (acetato de amonio).

Paso b: éster (2R,3S,4R,5R) 5-(6-ciclopropiletinil-purin-9-il)-3,4-dihidroxi-tetrahydro-furan-2-ilmetilo del ácido sulfámico (I-95)

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 98, paso c.

LCMS: T.r. 1.07 min ES+ 396 (ácido fórmico)

$^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 6.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 1.70 (tt, J = 5.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 1.11-1.02 (m, 4H).

Ejemplo 104: sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il}metilo (I-102)

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40 pasos a-g usando bencilamina en el paso d.

LCMS: T.r. 1.19 min ES+ 421 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.39 (bs, 1H); 8.31 (s, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.53 (bs, 2H); 7.34-7.19 (m, 5H); 6.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 5.54 (bs, 1H); 4.70 (bs, 2H); 4.48 (bs, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.34 (m, 1H).

- 5 Ejemplo 105: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-(benzoilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-128)

Paso a: N-{7-[(2R,4S,5R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([tert-butil(dimetil)silil]-oxi)metil]tetrahidrofuran-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}benzamida

- 10 A una solución de N-{7-[(2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}benzamida (0.579 g, 1.63 mmol) e imidazol (0.534 g, 7.84 mmol) en DMF (4.1 mL) se le agregó TBSCl (0.675 g, 4.48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó más TBSCl (0.300 g, 1.99 mmol) y la solución se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (60 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 30% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0.839 g, 88%).

LCMS: T.r. 3.36 min ES+ 583 (ácido fórmico).

Paso b: N-{7-[(2R,4S,5R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}benzamida

- 20 A una solución de N-{7-[(2R,4S,5R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-5-([tert-butil(dimetil)silil]-oxi)metil]tetrahidrofuran-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}benzamida (1.06 g, 1.82 mmol) en 18 mL de THF/piridina (1:1) se le agregaron aproximadamente 20 gotas de ácido fluorhídrico en piridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 h. La reacción se detuvo agregando lentamente NaHCO₃ ac. saturado (100 mL) y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Cu(SO₄)₂ ac. (50 mL) y Na₂EDTA ac. saturado. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (15 a 50% de EtOAc/hexanos) para aislar el compuesto como una espuma marrón (0.264 g, 31%).

LCMS: T.r. 2.09 min ES+ 469 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-(benzoilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-2-il)metilo

- 30 Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 43 paso f, se hizo reaccionar N-{7-[(2R,4S,5R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}benzamida (0.524 g, 1.12 mmol) con clorosulfonamida y el producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como una espuma blanca (0.292 g, 48%).

LCMS: T.r. 2.02 min ES+ 548 (ácido fórmico).

- 35 Paso d: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-(benzoilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-128)

- 40 A una solución de sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-(benzoilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-2-il)metilo (0.292 g, 0.533 mmol) en 5.4 mL de piridina/THF (1:1) se le agregaron aproximadamente 5 gotas de ácido fluorhídrico en piridina. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se detuvo agregando lentamente NaHCO₃ ac. saturado (20 mL) y se extrajo con DCM (2 x 25 mL) y EtOAc (25 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (1 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto final (0.177 g, 77%).

LCMS: T.r. 1.28 min ES+ 434 (ácido fórmico).

- 45 ¹H-NMR (400 M Hz, CD₃CN) δ 9.23 (bs, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 7.66-7.53 (m, 3H); 7.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H); 6.91 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H); 5.77 (bs, 2H); 4.57-4.53 (m, 1H); 4.33-4.24 (m, 2H); 4.16-4.13 (m, 1H); 3.62 (d, J = 4.3 Hz, 1H); 2.68-2.61 (m, 1H); 2.43-2.37 (m, 1H).

Ejemplo 106: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6[(4-bromobenzoil)amino]-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-112)

Paso a: 4-bromo-N-{9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-il}benzamida

5 [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-amino-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metanol (0.400 g, 1.30 mmol) se secó mediante coevaporación con piridina y después se suspendió en piridina seca (6.5 mL). Se agregó TMSCl (0.330 mL, 2.60 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se le agregó cloruro de 4-bromobenzoilo (0.342 g, 1.56 mmol) a la mezcla y se agitó durante 2 h. La solución se enfrió hasta 0 °C y se le agregó 1 mL de H₂O. A los 5 min se le agregó solución ac. de NH₃ al 29% (0.847 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Después la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con H₂O (40 mL). El producto se extrajo con EtOAc (60 mL) y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (65 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.305 g, 49%).

LCMS: T.r. 1.46 min ES+ 492 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(4-bromobenzoil)amino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

15 Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 39 paso c, se hizo reaccionar 4-bromo-N-{9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-9H-purin-6-il}benzamida (0.305 g, 0.622 mmol) con clorosulfonamida y el producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (50 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.243 g, 69%).

LCMS: T.r. 1.57 min ES+ 571 (ácido fórmico).

20 Paso c: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-bromobenzoil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-112)

Se agitó sulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(4-bromobenzoil)amino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.243 g, 0.427 mmol) en 3 mL de TFA al 90% en H₂O durante 4 h. La solución se concentró y se agregó MeOH al residuo. El compuesto del título se precipitó de la solución como un sólido blanco (0.0794 g, 35%).

25 LCMS: T.r. 1.27 min ES+ 531 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 11.36 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 7.98 (d, J = 8.53 Hz, 2H); 7.77 (d, J = 8.53 Hz, 2H); 7.62 (s, 2H); 6.08 (d, J = 5.77 Hz, 1H); 5.74 (bs, 1H); 5.53 (bs, 1H); 4.72-4.67 (m, 1H); 4.34-4.17 (m, 4H).

Ejemplo 107: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(4-clorobenzoil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-119)

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 106, pasos a-c, usando cloruro de 4-clorobenzoilo en el paso a.

LCMS: T.r. 1.23 min ES+ 485 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 11.35 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.64 (s, 1H); 8.08-8.04 (m, 2H); 7.65-7.61 (m, 4H); 6.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 5.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 5.52 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 4.72-4.67 (m, 1H); 4.34-4.17 (m, 4H).

35 Ejemplo 108: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-{6-[(2-metoxibenzoil)amino]-9H-purin-9-il}tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-150)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 106, pasos a-c, usando cloruro de 2-metoxibenzoilo en el paso a.

LCMS: T.r. 1.17 min ES+ 481 (ácido fórmico).

40 ¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 11.14 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 7.95 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H); 7.66-7.60 (m, 3H); 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.16 (t, J = 7.0 Hz, 1H); 6.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 4.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H); 4.34-4.18 (m, 4H); 4.04 (s, 3H).

Ejemplo 109: sulfamato de [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-hidroxi-4-metoxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-99)

45 Paso a: (6aR,8R,9S,9aS)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahidro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol

Se agitó acetato de (6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahidro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ilo (3.51 g, 6.14 mmol) (Kittaka, A.; Yamada, N.; Tanaka, H.; Nakamura, K. T.; Miyasaka, T. Nucleosides Nucleotides, 1996, 15, 1447-1457) en NH₃ 7 N en MeOH (2.33 mL) durante 2.5 h. Después la mezcla

se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro (3.06 g, 92%).

LCMS: T.r. 2.72 min ES+ 529 (ácido fórmico).

5 Paso b: 6-cloro-9-[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metoxitetrahydro-6H-furo-[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purina

10 A una suspensión de (6aR,8R,9S,9aS)-8-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2,4,4-tetraisopropiltetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-9-ol (3.06 g, 5.79 mmol) y Cs₂CO₃ (18.86 g, 57.9 mmol) en DMF (58 mL) a 0 °C se le agregó gota a gota yoduro de metilo (3.60 mL, 57.9 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (150 mL) y se lavó con NH₄Cl ac. saturado. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (5 a 30% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (1.51 g, 48%).

LCMS: T.r. 3.14 min ES+ 543 (ácido fórmico).

Paso c: (2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-metoxitetrahydrofuran-3-ol

15 A una solución de 6-cloro-9-[(6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-tetraisopropil-9-metoxitetrahydro-6H-furo[3,2-f][1,3,5,2,4]trioxadisilocin-8-il]-9H-purina (1.31 g, 2.41 mmol) en THF/piridina (12 mL, 1:1) se le agregaron aproximadamente 20 gotas de ácido fluorhídrico en piridina. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se detuvo con NaHCO₃ ac. saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL) y las capas orgánicas combinadas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0.690 g, 74%).

LCMS: T.r. 0.94 min ES+ 301 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de [(2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-3-hidroxi-4-metoxitetrahydrofuran-2-il]metilo (I-99)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40 pasos a-b y el ejemplo 40 pasos e-g.

25 LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 380 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.76 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); 6.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 4.49 (t, J = 4.8 Hz, 1H); 4.45-4.37 (m, 2H); 4.23-4.18 (m, 1H); 4.13-4.10 (m, 1H); 3.26 (s, 3H).

Ejemplo 110: sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il]metilo (I-106)

30 Paso a: (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-2-(hidroximetil) tetrahydrofuran-3-ol

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 91 pasos a-b usando 4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (Bilodeau, M. T.; Manley, P. J.; Hartman, G. D. Tyrosine Kinase Inhibitors. patente internacional WO03009852 A1, 6 de febrero de 2003) en el paso a.

LCMS: T.r. 1.03 min ES+ 269 (ácido fórmico).

35 Paso b: sulfamato de [(2R,3S,5R)-5-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il]metilo (I-106)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 40 pasos a-b y el ejemplo 40 pasos e-g partiendo de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-2-(hidroximetil)tetrahydrofuran-3-ol.

LCMS: T.r. 1.09 min ES+ 346 (ácido fórmico).

40 ¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.01 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 7.69 (d, J = 3.8 Hz, 1H); 7.61 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 1H); 6.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.51-6.46 (m, 1H); 4.60-4.55 (m, 1H); 4.30-4.27 (m, 2H); 4.23-4.19 (m, 1H); 2.64-2.56 (m, 1H); 2.45-2.39 (m, 1H).

Ejemplo 111: sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-3-hidroxitetrahydrofuran-2-il]metilo (I-143)

45 Paso a: 1-[(2R,4S,5R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-5-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi)-metil]tetrahydrofuran-2-il]-4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina

Una solución de (2R,3S,5R)-5-(4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il)-2-(hidroximetil) tetrahidrofuran-3-ol (1.41 g, 0.945 mmol), imidazol (0.433 g, 6.36 mmol) y TBSCl (0.533 g, 3.54 mmol) se agitó en DMF (13.2 mL) a temperatura ambiente durante 4.5 h. La solución se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 25% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.686 g, 98%).

LCMS: T.r. 3.30 min ES+ 497 (ácido fórmico).

Paso b: ((2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-2-il)metanol

Un matraz de Schlenk secado a la llama se cargó con 1-[(2R,4S,5R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-5-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]metil]tetrahidrofuran-2-il]-4-cloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (0.343 g, 0.690 mmol), 1,4 dioxano (1.40 mL), bencilamina (0.226 mL, 2.07 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.0126 g, 0.0138 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0.00686 g, 0.0196 mmol) y tert-butóxido de sodio (0.186 g, 1.93 mmol). El tubo se purgó con N₂ (3x), se selló y la mezcla se calentó a 95 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), las capas orgánicas combinadas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (10 a 40% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro (0.313 g, 28%).

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 454 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de((2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-2-il)metilo

Usando esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo 43, paso f, se hizo reaccionar((2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-2-il)metanol (0.0876 g, 0.193 mmol) con clorosulfonamida, y el producto se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (60 a 100% de EtOAc/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (0.0300 g, 29%).

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 533 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-143)

A una solución de sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[4-(bencilamino)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]-3-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]tetrahidrofuran-2-il)metilo (0.0300 g, 0.0563 mmol) en THF/piridina (1 mL, 1:1) se le agregó ácido fluorhídrico en piridina (3 gotas) y se agitó durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se detuvo con NaHCO₃ ac. saturado (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en placa preparativa (10% de MeOH/EtOAc) para dar el compuesto final (0.00590 g, 25%).

LCMS: T.r. 1.03 min ES+ 419 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.60 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 7.40-7.19 (m, 6H); 6.90 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H); 6.42-6.36 (m, 1H); 4.72 (s, 2H); 4.57-4.52 (m, 1H); 4.29-4.25 (m, 2H); 4.20-4.16 (m, 1H); 2.62-2.54 (m, 1H); 2.41-2.34 (m, 1H).

Ejemplo 112: sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-147)

Paso a: benzoato de (2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]-2-[[tritoloxi]metil]-tetrahidrofuran-3-ilo

Se agregaron benzoato de (2R,3R,4S,5R)-5-(6-cloro-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-[[tritoloxi]metil] tetrahidrofuran-3-ilo (0.330 g, 0.520 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.012 g, 0.013 mmol) y trifenilfosfina (0.027 g, 0.104 mmol) a un matraz secado a la llama en atmósfera de argón. Se le agregó tetrahidrofurano (2.5 mL) seguido de la adición gota a gota de bromuro de fenetilzinc (2.08 mL, 1.04 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante dos horas. La reacción se agregó a NH₄Cl ac. saturado, se extrajo con DCM (3x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 35% de EtOAc/hexano) para dar el producto (0.193 g, 51%).

LCMS: T.r. 2.53 min ES+ 705 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de ((2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-3-hidroxi-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-147)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 68, pasos e-g, usando benzoato de (2R,3R,4S,5R)-4-fluoro-5-[6-(2-feniletíl)-9H-purin-9-il]-2-[(tritoloxi)metil]-tetrahidrofuran-3-ilo.

LCMS: T.r. 1.38 min ES+ 438 (ácido fórmico).

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H); 8.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 7.24-7.07 (m, 5H); 6.65 (dd, J = 13.5 Hz, 3.8 Hz, 1H); 5.17 (ddd, J = 51.8, 3.7, 2.8 Hz, 1H); 4.58 (ddd, J = 15.9, 3.1, 2.8 Hz, 1H); 4.39 (d, J = 5.0 Hz, 2H); 4.25 (q, J = 4.6 Hz, 1H); 3.44 (dd, J = 7.3, 5.9 Hz, 2H); 3.15 (dd, J = 7.3, J = 6.1 Hz, 2H).

Ejemplo 113: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-115)

Paso a: N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-yodo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamida

10 A una solución de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-cloro-9H-purin-9-il]-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamida (0.3 g, 0.74 mmol) en 2-butanona (15 mL) se le agregó NaI (2.22 g, 0.14 mol) y ácido trifluoroacético (570 μL , 0.074 mol). La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 3.5 h, se detuvo con NaHCO_3 ac. saturado (20 mL), se extrajo con DCM (3 x 25 mL) y las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 60% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0.14 g, 61%).

15 LCMS: T.r. 1.26 min ES+ 497 (ácido fórmico).

Paso b: N-(((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamida

20 A una solución de N-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-yodo-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metil)sulfamida (0.14 g, 0.28 mmol) en DMF se le agregó fenilacetileno (0.115 g, 1.13 mmol), CuI (10.6 mg, 0.056 mmol), DIPEA (98 μL , 0.56 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg, 0.028 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se tomó en DCM, se lavó con Na_2EDTA ac. saturado (3 x 20 mL), se secó (Na_2SO_4) se concentró y se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 60% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título (0.08 g, 60%).

LCMS: T.r. 1.60 min ES+ 471 (ácido fórmico).

25 Paso c: N-(((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(feniletinil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metil)sulfamida (I-115)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso d.

LCMS: T.r. 1.36 min ES+ 431 (ácido fórmico).

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, $d_6\text{-DMSO}$): δ 8.94 (s, 1H); 8.89 (s, 1H) 7.72 (dd, J = 9.4 Hz, 2H); 7.53 (m, 3H); 6.99-6.97 (m, 1H); 6.61 (s, 2H); 6.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H); 5.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 5.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.12 (m, 1H).

Ejemplo 114: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-((2-[(acetilamino)metil]bencil)amino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-148)

Paso a: N-[2-(aminometil)bencil]acetamida

35 A una solución de [2-(aminometil)bencil]carbamato de tert-butilo (0.2 g, 0.93 mmol) y trietilamina (260 μL , 1.9 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó Ac_2O (0.285 g, 0.00279 mol) gota a gota y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc (20 mL) y después se lavó con NaHCO_3 ac. saturado (2 x 10 mL). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto crudo (0.25 g, 90%). A una solución de esto en DCM (5 mL) se le agregaron 2 mL de HCl 4 M/dioxano y la solución se agitó durante 1 h. La reacción se concentró para dar el compuesto del título (0.16 g, 95%) que se usó sin purificación posterior.

40

LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 179 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[6-((2-[(acetilamino)metil]bencil)amino)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-148)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos b-d, usando N-[2-(aminometil)bencil]acetamida en el paso b.

LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 508 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.08 (s, 1H); 8.04 (t, J = 5.5 Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 6.97 (m, 4H); 5.70 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 4.43 (m, 2H); 4.14 (d, J = 5.7 Hz, 2H); 3.97 (m, 5H); 1.64 (s, 3H).

Ejemplo 115: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-130)

5 Paso a: (1S)-N-metilindan-1-amina

A una solución de (S)-(+)-1-aminoindano (176 mg, 1.29 mmol) en THF (10.0 mL) se le agregó Et₃N (0.200 mL, 1.43 mmol) seguido de dicarbonato de di-tert-butilo (286 mg, 1.31 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 3 días, se concentró, se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con ácido clorhídrico ac. 0.1 N (50.0 mL) y NaCl ac. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido color habano se tomó en tetrahidrofurano (10.0 mL) y a esto se le agregó una solución 1.00 M de hidruro de litio y aluminio (1.0 M en THF, 5.80 mL) La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, se detuvo con agua (0.300 mL), solución acuosa al 15% de NaOH (0.300 mL) y agua (0.900 mL). Esto se agitó durante 10 minutos, se filtró a través de Celite, se diluyó con EtOAc (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/hexanos a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título como un sólido negro (146 mg, 77%).

15 LCMS: T.r. 0.83 min ES+ 148 (acetato de amonio).

Paso b: tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo

A una solución de sulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (13.4 g, 33.1 mmol) en DCM (330 mL) a temperatura ambiente se le agregó DIPEA (11.5 mL, 66.2 mmol) seguido de Ph₃CCl (9.23 g, 33.1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con DCM, las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con HCl 1 N seguido de solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (17.6 g, 82%).

LCMS: T.r. 2.07 min ES+ 648, ES- 646 (ácido fórmico).

25 Paso c: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-9H-purin-9-il}-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

Una suspensión de (1S)-N-metilindan-1-amina (67.8 mg, 0.461 mmol), tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (200 mg, 0.309 mmol) y DIPEA (0.160 mL, 0.919 mmol) en metanol (3.0 mL) se calentó a 150 °C durante 600 s usando irradiación con microondas. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para dar el compuesto del título como un aceite marrón (74.3 mg, 55%).

LCMS: T.r. 1.93 min ES+ 438 (acetato de amonio).

Paso d: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-130)

35 El compuesto del título que preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 39, paso c, usando AcCN como solvente y purificación por HPLC.

LCMS: T.r. 1.46 min, ES+ 477 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.34 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 7.61 (s, 2H); 7.33 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 1H); 7.19 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H); 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 6.01 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 5.75-5.61 (m, 1H); 5.54-5.42 (m, 1H); 4.67-4.56 (m, 1H); 4.35-4.12 (m, 4H); 3.13-2.99 (m, 1H); 2.98-2.79 (m, 2H); 2.46-2.36 (m, 1H); 2.19-2.03 (m, 1H).

Ejemplo 116: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-isobutil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]-metilo (I-98)

Paso a: acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-isobutil-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo

A una solución de acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (320.0 mg, 0.87 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (56 mg, 0.048 mmol) en THF (7 mL, 0.09 mol, desgasificado con nitrógeno) se le agregó una solución de bromuro de isobutilzinc 0.5 M en THF (2.60 mL) gota a gota, en el transcurso de 15 min. La reacción se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, se enfrió y se detuvo con NH₄Cl ac. saturado. Esta mezcla se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂EDTA ac. saturado y agua, se concentraron y después se purificaron mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/DCM) para dar el producto (304 mg, 85%).

LCMS: T.r. 1.60 min ES+ 391 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-isobutil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]-metilo (I-98)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, pasos d-f, se purificó por HPLC.

LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 388 (ácido fórmico).

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz) δ 8.81 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 6.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 4.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H); 4.45-4.28 (m, 4H); 3.01 (d, J = 7.3 Hz, 2H); 2.37-2.23 (m, 1H); 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

Ejemplo 117: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-6-[(E)-2-fenilvinil]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-69)

- 10 Paso a: acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-(E)-estiril-9H-purin-9-il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

- 15 En una atmósfera de nitrógeno, una solución de éster (3aR,4R,6R,6aR) 2,2-dimetil-6-(6-vinil-purin-9-il)-tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ilmetílico del ácido acético (340.0 mg, 0.94 mmol), Pd(OAc)₂ (21.2 mg, 0.094 mmol), DIPEA (493.0 μL , 2.83 mmol) y yodobenceno (132 μL , 1.18 mmol) en DMF (4.0 mL, desgasificado con nitrógeno) se agitó a 60 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió y se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto (304 mg, 74%).

LCMS: T.r. 1.94 min ES+ 437 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-6-[(E)-2-fenilvinil]-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-69)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67 pasos d-f.

LCMS: T.r. 2.10 min ES+ 434 (ácido fórmico).

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.90 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 8.40 (d, J = 16.2 Hz, 1H); 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H); 7.66 (d, J = 16.2 Hz, 1H); 7.60 (bs, 2H); 7.49-7.39 (m, 3H); 6.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 5.86-5.22 (bs, 2H); 4.70 (t, J = 5.1 Hz, 1H); 4.35-4.18 (m, 4H).

Ejemplo 118: 2-((2R,3S,4R,5R)-5-6-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino]-9H-purin-9-il-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)etanosulfonamida (I-100)

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 49, pasos h-i, usando 3,3-dimetilindan-1-amina en el paso h.

LCMS: T.r. 1.42 min ES+ 489 (acetato de amonio).

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.31 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.22 (m, 4H); 5.94 (bs, 2H); 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H); 4.27 (t, J = 5.3 Hz, 1H); 4.12 (dd, J = 6.1, 12.1 Hz, 1H); 3.23 (dd, J = 7.1, 15.2 Hz, 2H); 2.52 (dd, J = 7.4, 12.5 Hz, 1H); 2.29 (dd, J = 7.3, 15.2 Hz, 2H); 1.91 (dd, J = 8.5, 12.5 Hz, 1H); 1.42 (s, 3H); 1.27 (s, 3H).

Ejemplo 119: sulfamato de ((2-R,3S,4R,5R)-5-(4-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-139)

Paso a: (3aR,4R,6R,6aR)[6-(4-cloro-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-metanol

- 35 Una suspensión de (2R,3R,4S,5R)-2-(4-cloro-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (299.0 mg, 1.04 mmol) (Bussolari, J. C.; Ramesh, K.; Stoeckler, J. D.; Chen, S-F.; Panzica, R P. J. Med. Chem. 1993, 36, 4113-4120), 2,2-dimetoxipropano (640 μL , 5.2 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (199 mg, 1.05 mmol) en acetona (16 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A esto se le agregó NaHCO₃ ac saturado (20 mL) y la mezcla se concentró. El residuo acuoso se extrajo con CHCl₃ (4 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto (340 mg, 100%).
- 40

LCMS: T.r. 1.08 min ES+ 327, 329 (ácido fórmico).

Paso b: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

- 45 Una solución de (3aR,4R,6R,6aR)[6-(4-cloro-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-metanol 1 (80.0 mg, 0.245 mmol), (S)-(+)-1-aminoindano (54.9 μL , 0.428 mmol) y DIPEA (74.6 μL , 0.428 mmol) en butanol (2.2 mL) se calentó a 200 °C durante 20 minutos usando irradiación con microondas. La reacción se

concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 20% de EtOH/DCM) para dar el producto (40 mg, 39%).

LCMS: T.r. 2.22 min ES+ 424 (ácido fórmico).

5 Paso c: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(4-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1H-inden-1-ilamino)-1H-imidazo[4,5-d]piridazin-1-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-139)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, pasos e-f y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 1.19 min ES+ 463 (ácido fórmico).

10 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 9.07 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H); 7.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H); 6.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 5.93 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 4.44-4.38 (m, 4H); 4.33 (dd, J = 2.6, 5.3 Hz, 1H); 3.10 (ddd, J = 4.0, 8.6, 15.7 Hz, 1H); 2.96 (td, J = 8.1, 16.0 Hz, 1H); 2.78-2.70 (m, 1H); 2.05 (ddd, J = 8.3, 12.7, 15.8 Hz, 1H).

Ejemplo 120: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-etil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-132)

Paso a: tritilsulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-vinil-9H-purin-9-il]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

15 Una solución de tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (1.00 g, 1.54 mmol), (2-etenil)tri-n-butilestaño (900.0 µL, 3.08 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (55.0 mg, 0.0784 mmol) en 1,2-dicloroetano (30.0 mL, desgasificado con N₂) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4.5 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 100% de EtOAc/hexanos) para dar el producto (550 mg, 56%).

20 LCMS: T.r. 2.06 min ES+ 640 (acetato de amonio).

Paso b: tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-etil-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

25 Una suspensión de tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-vinil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (150.0 mg, 0.23 mmol) y Pd/C (10% de Pd en peso, 10 mg) en MeOH (3.0 mL, desgasificado con N₂) se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 90 minutos. La suspensión se filtró a través de Celite con metanol y el filtrado se concentró para dar el producto crudo (149 mg, 99%).

LCMS: T.r. 1.92 min ES+ 642 (acetato de amonio).

Paso c: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-etil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-132)

30 Una solución de tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-etil-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (149.0 mg, 0.23 mmol) en TFA/water (5.0 mL, 9:1) se agitó durante 30 minutos, se concentró hasta sequedad, se disolvió en metanol y se volvió a concentrar. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (70 mg, 84%).

LCMS: T.r. 0.83 min ES+ 360 (acetato de amonio).

35 ¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.81 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 6.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 4.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H); 4.47-4.41 (m, 2H); 4.39-4.32 (m, 2H); 3.17 (q, J = 7.6 Hz, 2H); 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

Ejemplo 121: N-[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-[(4-fluorobencil)amino]-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metil]sulfamida (I-126)

40 Una solución de N-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metil]sulfamida (25.0 mg, 0.0618 mmol) en 4-fluorobencilamina (14.1 µL, 0.124 mmol) y DIPEA (10.8 µL, 0.0618 mmol) en EtOH (0.4 mL) se calentó a 100 °C durante 10 minutos usando irradiación con microondas. Luego de enfriar, la mezcla se concentró y el residuo se disolvió en TFA/agua (1 mL, 9:1). La solución se agitó durante 10 minutos, se concentró, se tomó en MeOH y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa para dar 6.5 mg (23%) de compuesto final.

LCMS: T.r. 1.28 min ES+ 454 (ácido fórmico).

45 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.32 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.43-7.36 (m, 2H); 7.07-6.99 (m, 2H); 5.87 (d, J = 7.0 Hz, 1H); 4.89 (dd, J = 5.5, 7.0 Hz, 1H); 4.81-4.75 (m, 2H); 4.36-4.28 (m, 2H); 3.40-3.35 (m, 2H).

Ejemplo 122: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-metil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-104)

Paso a: tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d]-[1,3]dioxol-4-il]metilo

- 5 A una solución de tritilsulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo (0.150 g, 0.231 mmol) en THF (2.0 mL) se le agregó Pd(PPh₃)₄ (0.015 g) seguido de una solución de MeZnCl en THF (2 M, 0.17 mL, 0.347 mmol) en el transcurso de 15 min. La reacción se calentó a 60 °C durante 1 h en atmósfera de argón. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con Na₂EDTA ac. saturado y agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el producto (0.28 g) que se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 2.00 min, ES+ 628 (acetato de amonio).

- 10 Paso b: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-metil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-104)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, paso f y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.79 min, ES+ 346 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.80 (s,1H); 8.67 (s, 1H); 7.60 (bs, 2H); 6.06 (d, J = 5.2 Hz,1H); 5.70-5.65 (m,1H); 5.53-5.47 (m,1H); 4.70 -4.66 (m,1H); 4.32-4.17 (m, 2H); 2.73 (s,3H).

- 15 Ejemplo 123: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-122)

Paso a: tritilsulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

- 20 A una suspensión de Zn (1.17 g, 17.9 mmol) en DMF (5.0 mL), se le agregó Me₃SiCl (30.0 μL, 0.237mmol) y 1,2-dibromoetano (20.0 μL, 0.232 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min después se enfrió hasta 0 °C. A esto se le agregó N-bromometilftalimida (4.30 g, 17.9 mmol) en DMF (20.0 mL) gota a gota, la mezcla verdosa se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se transfirió a una solución de Pd(PPh₃)₄ (0.047 g, 0.040 mmol) y tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purina-9-il)-2,2-dimetiltetrahirofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.5 g, 0.818 mmol) en DMF (8.0 mL) en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se extrajo con Na₂EDTA ac. saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 75% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.243 g, 39%).

LCMS: T.r. 2.13 min ES+ 773 (ácido fórmico).

- 30 Paso b: tritilsulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(aminometil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo

Una solución de tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-[(1,3]dioxol 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-9H-purina-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-metilo (0.286 g, 0.370 mmol) e hidrato de hidrazina (0.20 mL, 3.70 mmol) en EtOH (7.0 mL) se calentó a reflujo durante 45 min. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (0.219 g, 92%) que se usó sin purificación posterior.

- 35 LCMS: T.r. 1.41 min ES+ 643 (acetato de amonio).

Paso c: tritilsulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metilo

- 40 Una solución de tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(aminometil)-9H-purina-9-il)-2,2-dimetiltetrahirofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.156 g, 0.243 mmol), dibromuro de o-xileno (0.065 g, 0.243 mmol), n-Bu₄NI (0.03 g, 0.08 mmol) y Na₂CO₃ (0.052 g, 0.485 mmol) en THF (5.00 mL) se calentó a reflujo durante 3 h. Se le agregó agua (5 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó en MgSO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0.10 g, 76%).

LCMS: T.r. 1.61 min ES+ 745 (acetato de amonio).

- 45 Paso d: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-5-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-122)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, paso f y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.92 min ES+ 463 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.90 (s, 1H); 8.70 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 4H); 6.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 4.84-4.71 (m, 3H); 4.48-4.34 (m, 8H).

Ejemplo 124: sulfamato de ((2R,3S,4R,5S)-5-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-111)

- 5 Paso a: tritilsulfamato de ((3aR,4R,6S,6aR)-6(6-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

A una suspensión de Zn (0.184 g, 2.82 mmol) en THF (0.8 mL) en atmósfera de argón, se le agregó Me₃SiCl (4.4 µL, 0.035 mmol) y 1,2-dibromoetano (3.0 µL, 0.035 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y después se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó 2-(yodometil)-2,3-dihidro-1H-indeno (0.364 g, 1.40 mmol) (Taniguchi, K.; Kuroda, S.; Tsubaki, K.; Shimizu, Y.; Takasugi, H. Preparation of piperidino derivatives which promote growth hormone release. WO9851687) en 3.2 mL de THF gota a gota. La solución verdosa se agitó a 40 °C durante toda la noche. La mezcla resultante se transfirió a una solución de Pd(PPh₃)₄ (0.04 g, 0.035 mmol) y tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purina-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (0.456 g, 0.704 mmol) en THF (3.2 mL) en atmósfera de argón se agitó a 40 °C durante 5 h, y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se extrajo con Na₂EDTA ac. saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 5% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0.098 g, 17%).

LCMS: T.r. 2.77 min ES+ 744 (acetato de amonio).

- 20 Paso b: sulfamato de ((2R,3S,4R,5S)-5-[6-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-111)

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, paso f y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 2.19 min, ES+ 446 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.51 (s, 1H); 8.47 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H); 7.12-7.09 (m, 2H); 6.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 4.74-4.71 (m, 1H); 4.64-4.59 (m, 2H); 4.45-4.32 (m, 2H); 3.40-2.85 (m, 7H).

- 25 Ejemplo 125: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopropil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-114)

Paso a: acetato de ((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-[6-vinil-9H-purin-9-il]tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metilo

A una solución de acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (1.24 g, 3.36 mmol) en dicloroetano (20 mL) se le agregaron tributil(vinil)estannano (1.50 mL, 5.10 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (118 mg, 0.16 mmol). La mezcla rxn se calentó a reflujo hasta que el material de partida se consumió, se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título como un aceite viscoso (1.03 g, 85%).

LCMS:T.r. 1.38 min ES+ 361 (ácido fórmico).

Paso b: [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-ciclopropil-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro-[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol

35 Una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (150 mg, 0.68 mmol) y NaH (60% en aceite mineral, 18 mg, 0.75 mmol) en DMSO (2.00 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se le agregó lentamente acetato de [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-vinil-9H-purin-9-il)tetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (50 mg, 0.13 mmol) en DMSO (3 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (15 mg, 33%).

LCMS: R.t 1.20 min ES+ 333 (ácido fórmico).

Paso c: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopropil-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-114)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos c-d.

- 45 LCMS: R.t 1.29 min ES+ 372 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.33-4.32 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 2H), 1.27-1.23 (m, 2H).

Ejemplo 126: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(2-metoxietil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo (I-137)

Paso a: 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-9H-purina

5 A una solución de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-cloro-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metanol (2.00 g, 6.12 mmol) e imidazol (0.83 g, 12.24 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C se le agregó TBSCl en DMF (10 mL) gota a gota. La solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C y a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 30% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (1.82 g, 68%).

10 Paso b: 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-vinil-9H-purina

15 A una solución de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-9H-purina (330 mg, 0.74 mmol) y tributil(vinil)estannano (0.26 mL, 0.88 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le agregó Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (26 mg, 0.03 mmol) y la mezcla rxn se calentó a reflujo durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 20% de EtOAc/hexanos) para dar 215 mg (67%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 2.31 min ES+ 434 (ácido fórmico).

20 Paso c: 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-(2-metoxietil)-9H-purina

25 A una solución en agitación de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)-metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-vinil-9H-purina (100 mg, 0.23 mmol) en DCM (5.0 mL) se le agregó NaOMe (0.5 M en MeOH, 4.6 mL, 2.2 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NH₄Cl ac. saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar 70 mg (66%) del compuesto del título.

LCMS: T.r. 2.11 min ES+ 466 (ácido fórmico).

Paso d: {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(2-metoxietil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il}metanol

30 Una solución de 9-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-({tert-butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]-6-(2-metoxietil)-9H-purina (70 mg, 0.15 mmol) en THF/piridina (1.5 mL, 1:1) se le agregó ácido fluorhídrico en piridina (15 gotas). La reacción se agitó durante toda la noche, se detuvo con NaHCO₃ ac. saturado, se extrajo con EtOAc, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 50% de DCM/EtOAc) para dar 37 mg (70%) del compuesto del título.

LCMS: R. t. 1.12 min ES+ 351 (ácido fórmico).

35 Paso e: sulfamato de {(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-[6-(2-metoximetil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il}metilo (I-137)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pasos c-d.

LCMS: R. t. 1.11 min ES+ 390 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆ DMSO): δ 8.84 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 6.05 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H); 4.31-4.17 (m, 4H); 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 2H); 3.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H); 3.15 (s, 3H).

40 Ejemplo 127: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-105)

Paso a: tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-dimetil-6-(6-((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuro[3,1-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

45 A una solución de tritilsulfamato de {(3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(aminometil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo (145 mg, 0.22) y DIPEA (0.08 mL, 0.48 mmol) a 0 °C en DCM (5.0 mL) se le agregó cloruro de nicotinoilo (64 mg, 0.36 mmol). Luego de una hora, la reacción se detuvo con NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (65 mg, 40%).

LCMS: T.r. 86 min ES+ 748 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-((piridin-3-ilcarbonil)amino)metil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-105)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso d.

5 LCMS: T.r. 1.05 min ES+ 466 (ácido fórmico).

¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 9.08-9.07 (m, 1H); 8.87 (s, 1H); 8.7-8.66 (m, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.35-8.31 (m, 1H); 7.58-7.53 (m, 1H); 6.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 5.11 (s, 2H); 4.75 (t, J = 5.0 Hz, 1H); 4.45-4.32 (m, 4H).

Ejemplo 128: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-((2-metoxibenzoil)amino)metil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-116)

10 Paso a: tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-((2-metoxibenzoil)amino)metil]-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 127 paso a, usando tritilsulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(aminometil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo y cloruro de 2-metoxibenzoilo.

15 LCMS: R. t. 2.14 min ES+ 777 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de (2R,5S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-((2-metoxibenzoil)amino)metil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il]metilo (I-116)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso d.

LCMS: R. t. 1.16 min ES+ 495 (ácido fórmico).

20 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆ DMSO): δ 8.92 (s, 1H); 8.75 (s, 1H); 7.93-7.9 (m, 1H); 7.54-7.48 (m, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 6.10 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 5.74-5.52 (m, 2H); 5.03-5.02 (m, 2H); 4.71-4.67 (m, 1H); 4.28-4.20 (m, 4H); 3.99 (s, 3H).

Ejemplo 129: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3,5-difluorobenzoil)amino)metil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-125)

25 Paso a: tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-((3-difluorobenzoil)amino)metil)-9H-purin-9-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 127 paso a, usando tritilsulfamato de ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[6-(aminometil)-9H-purin-9-il]-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo y cloruro de 3,5-difluorobenzoilo.

30 LCMS: R. t. 2.14 min ES+ 783 (ácido fórmico).

Paso b: sulfamato de [(2R,3S,4R,5R)-5-(6-((3,5-difluorobenzoil)amino)metil)-9H-purin-9-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-125)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso d.

LCMS: R. t. 1.23 min ES+ 501 (ácido fórmico).

35 ¹H-NMR (300 M Hz, CD₃OD): δ 8.88 (s, 1H); 8.65 (s, 1H); 7.54-7.51 (m, 2H); 7.21-7.14 (m, 1H); 6.21 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 4.75 (t, J = 5.0 Hz, 1H); 4.45-4.32 (m, 4H).

Ejemplo 130: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-((benzoilamino)metil)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il]metilo (I-129)

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 127, pasos a-b, usando cloruro de benzoilo en el paso a y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 0.97 min, ES+ 465 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 9.18 (t, J = 6.1 Hz, 1H); 8.88 (s, 1H); 8.73 (s, 1H); 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H); 7.61-7.46 (m, 5H); 6.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 5.73 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 5.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H); 4.93 (d, J = 5.5 Hz, 2H); 4.70 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.32-4.17 (m, 4H).

Ejemplo 131: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-{6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-9H-purin-9-il}-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-120)

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 67, paso f, usando tritilsulfamato de [(3aR,4R,6R,6aR)-6-{6-[(1,3)dioxol 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]-9H-purina-9-il)-2,2-dimetiltetrahirofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il]metilo y se purificó por HPLC preparativa.

LCMS: T.r. 1.21 min, ES+ 491 (ácido fórmico).

¹H-NMR (400 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.84 (s, 1H); 8.69 (s, 1H); 7.97-7.89 (m, 4H); 7.58 (bs, 2H); 6.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 5.72 (d, J = 5.5 H, 1H z); 5.51 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 5.28 (s, 2H); 4.67 (q, J = 5.5,10.5 Hz, 1H); 4.30-4.16 (m, 4H).

10 Ejemplo 132: sulfamato de ((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-[5-yodo-4-(2-feniletíl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-117)

Paso a: 5-yodo-4-fenetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-fenetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3.15 g, 14.1 mmol) en AcCN se le agregó N-yodosuccinimida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El precipitado se recogió y recristalizó de MeOH para dar el compuesto del título (4.06 g, 83%).

15 LCMS: T.r. 1.59 min ES+ 350 (acetato de amonio).

Paso b: sulfamato de ((2R,3S,5R)-3-hidroxi-5-[5-yodo-4-(2-feniletíl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-117)

El compuesto del título se preparó siguiendo al procedimiento descrito en el ejemplo 91, pasos a-e, usando TBSCI en vez de TIPSCI en el paso c, y usando 5-yodo-4-fenetil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina en el paso a.

20 LCMS: T.r. 7.15 min (15 min de corrida) ES+ 545 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.70 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.30-7.35 (m, 2H); 7.23-7.28 (m, 2H); 7.15-7.19 (m, 1H); 6.78 (dd, J = 6.3, 8.0 Hz, 1H); 4.60-4.56 (m, 1H); 4.31-4.29 (m, 2H); 4.20-4.17 (m,1H); 3.61-3.57 (m, 2H); 3.10-3.02 (m, 2H); 2.66-2.60 (m,1H); 2.43-2.37 (m,1H).

25 Ejemplo 133: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[5-etinil-4-(2-feniletíl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-135)

Paso a: acetato de (2R,3S,5R)-2-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-{4-(2-feniletíl)-5-[(trimetilsilil)etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}tetrahidrofuran-3-ilo

30 A una suspensión de acetato de (2R,3S,5R)-2-((tert-butildimetilsililoxi)metil)-5-(5-yodo-4-fenetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-tetrahidrofuran-3-ilo (obtenida del ejemplo 132, paso d) (0.36 g, 0.578 mmol), CuI (0.022 g, 0.0116 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (0.040 g, 0.0570 mmol) y DIPEA (0.20 mL, 1.15 mmol) en DMF se le agregó etiniltrimetilsilano (0.230 g, 2.34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 25% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (0.305 g, 58%).

LCMS: T.r. 2.96 min ES+ 592 (acetato de amonio).

35 Paso b: acetato de (2R,3S,5R)-2-[(aminosulfonil)oxi]metil)-5-{4-(2-feniletíl)-5-[(trimetilsilil)etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}tetrahidrofuran-3-ilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, pasos e-f.

LCMS: T.r. 2.12 min ES+ 557 (acetato de amonio).

40 Paso c: sulfamato de ((2R,3S,5R)-5-[5-etinil-4-(2-feniletíl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo (I-135)

45 A una solución de acetato de (2R,3S,5R)-2-[(aminosulfonil)oxi]metil)-5-{4-(2-feniletíl)-5-[(trimetilsilil)etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}tetrahidrofuran-3-ilo (0.254 g, 0.457 mmol) en MeOH (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó K₂CO₃ (0.168 g, 1.22 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ ac. saturado, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0.126 g, 62%).

LCMS: T.r. 1.51 min ES+ 433 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.71 (s,1H); 7.95 (s,1H); 7.34-7.22 (m, 4H); 7.20-7.13 (m,1H); 6.77 (dd, J = 8.0,6.3 Hz, 1H); 4.61-4.56 (m,1H); 4.33-4.29 (m, 2H); 4.21-4.17 (m,1H); 3.77 (s,1H); 3.59-3.54 (m, 2H); 3.10-3.06 (m, 2H); 2.67-2.60 (m, 1H); 2.45-2.44 (m,1H).

5 Ejemplo 134: sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-etil-4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-124)

Una suspensión de sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-etil-4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (0.0824 g, 0.190 mmol) y Pd/C (10% en peso, ~50% H₂O, 0.01 g) en EtOH (10 mL) se agitó en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0.010 g, 11%).

LCMS: T.r. 7.70 min (15 min de corrida) ES+ 447 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): δ 8.65 (s,1H); 7.43 (s,1H); 7.26-7.12 (m, 5H); 6.81 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz,1H); 4.58-4.56 (m,1H); 4.30-4.29 (m, 2H); 4.19-4.16 (m,1H); 3.37-3.33 (m, 2H); 3.10-3.05 (m, 2H); 2.85-2.78 (m, 2H); 2.65-2.59 (m,1H); 2.38-2.32 (m,1H);1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

15 Ejemplo 135: sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-[3-(dietilamino)prop-1-in-1-il]-4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-131)

Paso a: acetato de (2R,3S,5R)-2-[[aminosulfonyl]oxi]metil]-5-[5-[3-(dietilamino)prop-1-in-1-il]-4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[1,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidrofuran-3-ilo

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 133, paso a, usando N,N-dietilprop-2-in-1-amina.

LCMS: T.r. 1.56 min ES+ 570 (acetato de amonio).

Paso b: sulfamato de {(2R,3S,5R)-5-[5-[3-(dietilamino)prop-1-in-1-il]-4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metilo (I-131)

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, paso g y se purificó por HPLC.

LCMS: T.r. 1.60 min ES+ 528 (acetato de amonio).

¹H-NMR (400 M Hz, CD₃OD): 8.74 (s,1H); 8.02 (s,1H); 7.31-7.22 (m, 4H); 7.20-7.15 (m,1H); 6.79 (dd, J = 7.8, 6.3 Hz,1H); 4.59-4.56 (m,1H); 4.32-4.30 (m, 2H); 4.22-4.20 (m, 1H); 3.93 (s, 2H); 3.62-3.55 (m, 2H); 3.16-3.10 (m, 2H); 2.94-2.82 (m, 4H); 2.63-2.57 (m, 1H); 2.47-2.39 (m, 1H); y 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

30 Ejemplo 136: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

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

35 A una solución de 4-amino-2-cloropiridina (10.0 g, 77.8 mmol) en H₂SO₄ concentrado (60 mL) a 0 °C se le agregó ácido nítrico al 90% (30 mL) gota a gota. La solución se agitó a 0-5 °C durante 30 min y después se vertió sobre hielo (con cuidado). El pH se llevó hasta ~3 con hidróxido de amonio ac. concentrado (~150 mL) para obtener un precipitado blanco que se aisló y se secó por filtración. El sólido blanco se disolvió en ácido sulfúrico (100 mL), se calentó a 80 °C durante 5 h, se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se vertió sobre hielo molido. A 0 °C se ajustó el pH hasta ~3 con hidróxido de amonio ac. concentrado (~250 mL) para obtener un precipitado amarillo que se aisló por filtración. El sólido se secó al vacío durante toda la noche para obtener 13 g de una mezcla de los isómeros 3- y 5-nitro. Una muestra (4.0 g) se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 20% DCM/EtOAc) para obtener 1.77 g del producto como un sólido amarillo esponjoso.

LCMS: T.r. 1.15 min, ES+ 174 (ácido fórmico).

Paso b: N(2)-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-nitropiridina-2,4-diamina

45 Se calentaron 4-amino-2-cloro-3-nitropiridina (1.67 g, 9.6 mmol), (S)-(+)-1-aminoindano (1.85 mL, 14.4 mmol) y trietilamina (2.68 mL, 19.2 mmol) a reflujo en EtOH (20 mL) durante 14 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 25% de DCM/EtOAc) para obtener el producto (2.59 g, 72%) como un sólido amarillo.

LCMS: T.r. 1.16 min, ES+ 271 (ácido fórmico).

Paso c: N(2)-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piridina-2,3,4-triamina

5 A una suspensión de N(2)-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-nitropiridina-2,4-diamina (1.042 g, 3.9 mmol) y hierro (1.29 g, 23.1 mmol) en i-PrOH/agua (40 mL, 3:1) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (400 µL). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad para obtener el producto como un sólido gris (1.0 g, cuantitativo) que se usó sin purificación posterior.

LCMS: T.r. 0.90 min, ES+ 241 (ácido fórmico).

Paso d: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina

10 A una suspensión de N(2)-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piridina-2,3,4-triamina (1.0 g, 4.2 mmol) en ortoformiato de etilo (20 mL) se le agregó ácido clorhídrico concentrado (1.0 mL). La reacción se agitó durante 14 h, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (1 a 10% de MeOH/DCM) para obtener el producto como un sólido marrón (947 mg, 91%).

LCMS: T.r. 0.89 min, ES+ 251 (ácido fórmico).

Paso e: dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-[(benzoiloxi)metil]-5-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]tetrahydrofuran-3,4-diilo

15 A una solución de N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-amina (160 mg, 0.64 mmol) en AcCN (5 mL) se le agregó N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (474 µL, 1.92 mmol) gota a gota, para obtener una solución clara que se calentó a reflujo durante 10 min. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se le agregó 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosa (322 mg, 0.64 mmol) como una solución en AcCN (3 mL). Se le agregó trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (115 µL, 0.64 mmol) gota a gota y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se detuvo con MeOH, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 25% de DCM/EtOAc) para obtener el producto como un sólido blanco (266 mg, 60%).

LCMS: T.r. 1.63 min, ES+ 695 (ácido fórmico).

Paso f: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-2,2-dimetiltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)metanol

25 Una solución de dibenzoato de (2R,3R,4R,5R)-2-[(benzoiloxi)metil]-5-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]tetrahydrofuran-3,4-diilo (250 mg, 0.36 mmol) en amoníaco 7 M en metanol (15 mL) se agitó durante 16 h. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetona (5 mL). A esto se le agregó ácido p-toluenosulfónico monohidratado (70 mg, 0.4 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (500 mL, 4 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. A esto se le agregó NaHCO₃ ac. 0.5 M (20 mL) y el volumen se redujo al vacío. El residuo acuoso se extrajo con CHCl₃ (3x), las fases orgánicas combinadas, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (25 a 100% de DCM/EtOAc) para obtener el producto como un polvo blanco (94 mg, 62%).

LCMS: T.r. 1.05 min, ES+ 423 (ácido fórmico).

35 Paso g: sulfamato de ((2R,3S,4R,5R)-5-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il]-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo (I-149)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 67, pasos e-f y se purificó por HPLC.

LCMS: T.r. 0.91 min, ES+ 462 (ácido fórmico).

40 ¹H-NMR (300 M Hz, d₆-DMSO): δ 8.25 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 7.66 (s, 2H); 7.26-7.08 (m, 4H); 6.92 (d, J = 5.8 Hz, 1H); 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 5.90 (dd, J = 16.2, 8.3 Hz, 1H); 5.83 (d, J = 6.2 Hz); 4.37 (dd, 1H, J = 5.9, 5.9 Hz); 4.29-4.10 (m, 4H); 2.99 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 2.47 (m, 1H); 2.07 (m, 1H).

Ejemplo 137: sulfamato de ((2R,3S,5R)-3-metoxi-5-[6-(2-feniletíl)-9H-purin-9-il]tetrahydrofuran-2-il)metilo (I-151)

Paso a: 4-(2-feniletíl)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina

45 Se agregó gota a gota bromuro de fenetil magnesio (solución 0.5 M en THF, 12 mL, 6.15 mmol) a una solución en agitación de 4-cloro-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (0.210 g, 1.37 mmol) y Fe(acac)₃ (0.1 g 0.273 mmol) en THF (5.0 mL) en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se vertió sobre una mezcla de hielo (10 mL) y NH₄Cl (0.5 g) y el producto se extrajo con CHCl₃. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (0 a 10% de MeOH/DCM) para dar el compuesto del título (0.166 g, 54%).

LCMS: T.r. 1.50 min ES+ 224 (acetato de amonio).

Paso b: (2R,3S,5R)-2-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-3-ol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 91, pasos a-c, usando 4-(2-feniletil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina en el paso a, y TBSCl en vez de TIPSCl en el paso c.

5 LCMS: T.r. 2.06 min ES+ 455 (ácido fórmico).

Paso c: 9-[(2R,4S,5R)-5-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil]-4-metoxitetrahidrofuran-2-il]-6-(2-feniletil)-9H-purina

10 A una solución de (2R,3S,5R)-2-((tert-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-3-ol (98 mg, 0.22 mmol) en THF (1.5 mL) a 0 °C se le agregó NaH (60% en aceite, 13 mg, 0.33 mmol) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Se agregó MeI (26 µL, 0.26 mmol) gota a gota y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Luego de una hora la reacción se detuvo con NH₄Cl ac. saturado, se particionó entre solución saturada de cloruro de sodio y EtOAc, se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (20 a 50% de EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título (67 mg, 65%).

15 LCMS: T.r. 2.39 min ES+ 469 (ácido fórmico).

Paso d: sulfamato de ((2R,3S,5R)-3-metoxi-5-[6-(2-feniletil)-9H-purin-9-il]tetrahidrofuran-2-il)metilo (I-151)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 40, pasos e-f.

LCMS: R_t R.t 1.28 min ES+ 434 (ácido fórmico).

20 ¹H-NMR (400 M Hz, CDCl₃) δ 8.86 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.25-7.16 (m, 5H); 6.44 (dd, J = 6.2, 7.8 Hz, 1H); 5.82 (s, 2H); 4.40 (m, 3H); 4.21 (m, 1H); 3.43 (dd, J = 7.8, 10.5 Hz, 2H); 3.38 (s, 3H); 3.17 (dd, J = 5.8, 8.5 Hz, 2H); 2.82 (ddd, J = 6.0, 7.9, 13.7 Hz, 1H); 2.57 (ddd, J = 2.8, 6.2, 9.0 Hz, 1H).

Ejemplo 138: Preparación de la enzima

Todo los números de registro de las proteínas proporcionados en este documento se refieren a la base de datos Entrez Protein mantenida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

25 Generación de las enzimas E1

30 Siguiendo las indicaciones del fabricante, se generaron baculovirus con el sistema de expresión Bac-to-Bac (Invitrogen) para las proteínas siguientes: NAEα sin marcar (APPBP1; NP_003896.1), NAEβ marcada con His N-terminalmente (UBE1C; NP_003959.3), SAEα sin marcar (SAE1; NP_005491.1), SAEβ marcada con His N-terminalmente (UBA2; NP_005490.1), UAE murina marcada con His N-terminalmente (UBE1X; NP_033483). Los complejos NAEα/His-NAEβ y SAEα/His-SAEβ se generaron mediante coinfección de células Sf9, que se recolectaron después de 48 horas. His-mUAE se generó mediante una única infección de células Sf9 que se recolectaron luego de 72 horas. Las proteínas expresadas se purificaron mediante cromatografía por afinidad (Ni-NTA agarosa, Qiagen) usando tampones estándar.

Generación de las enzimas E2

35 Se subclonaron Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) en pGEX (Pharmacia) y se expresaron como proteínas de fusión marcadas con GST N-terminalmente en E.coli. Las proteínas expresadas se purificaron mediante cromatografía por afinidad convencional usando tampones estándar.

Generación de las proteínas Ubl

40 Se subclonaron Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) y ubiquitina (con codones optimizados) en pFLAG-2 (Sigma) y se expresaron como proteínas de fusión marcadas con Flag N-terminalmente en E.coli. Las proteínas expresadas se purificaron mediante cromatografía convencional usando tampones estándar.

Ejemplo 139: Ensayos con la enzima E1.

Ensayos HTRF (fluorescencia resuelta en el tiempo) con la enzima activadora de Nedd8 (NAE).

45 La reacción enzimática de NAE totalizó 50 µL y contenía HEPES 50 mM (pH 7.5), 0.05% de BSA, MgCl₂ 5 mM, ATP 20 µM, GSH 250 µM, Ubc12-GST 0.01 µM, Nedd8-Flag 0.075 µM y enzima NAE recombinante humana 0.28 nM. La mezcla de reacción enzimática, con y sin inhibidor, se incubó a 24 °C durante 90 minutos en una placa de 384 pocillos antes de la finalización con 25 µL tampón de parada/detección (HEPES 0.1M pH 7.5, Tween 20 0.05%,

EDTA 20 mM, KF 410 mM, anticuerpo monoclonal de ratón anti-FLAG M2 conjugado con criptato de europio 0.53 nM (CisBio International) y 8.125 µg/mL de anticuerpo de alofocianina anti-GST de cabra PHYCOLINK (XL-APC) (Prozyme). Luego de la incubación durante 3 horas a 24 °C, se llevó a cabo la cuantificación de FRET en el equipo Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices).

5 Los compuestos 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-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-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-50, I-51, I-53, I-54, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59, I-60, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-71, I-79, I-87, I-88, I-90, I-91, I-92, I-94, I-95, I-96, I-97, I-98, I-100, I-101, I-102, I-103, I-104, I-105, I-107, I-108, I-109, I-110, I-111, I-112, I-113, I-114, I-115, I-116, 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-132, I-134, I-135, I-136, I-137, I-138, I-139, I-140, I-141, I-143, I-144, I-145, I-146, I-147, I-148, I-149, I-150 e I-152 presentaron valores de CI_{50} menores o iguales a 1 µM en este ensayo.

15 Los compuestos 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-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-37, I-39, I-42, I-43, I-45, I-46, I-47, I-48, I-50, I-51, I-53, I-54, I-55, I-56, I-57, I-58, I-59, I-60, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-71, I-79, I-87, I-88, I-90, I-91, I-92, I-94, I-95, I-96, I-100, I-101, I-102, I-103, I-104, I-105, I-107, I-108, I-109, I-110, I-111, I-112, I-113, I-114, I-115, I-116, I-118, I-119, I-120, I-121, I-122, I-123, I-125, I-126, I-127, I-128, I-129, I-130, I-132, I-134, I-136, I-137, I-138, I-139, I-140, I-141, I-145, I-146, I-147, I-148, I-149, I-150 e I-152 presentaron valores de CI_{50} menores o iguales a 100 nM en este ensayo.

Ensayo HTRF con la enzima activadora de Sumo (SAE).

20 La reacción enzimática de SAE se condujo como se indicó antes para NAE excepto que Ubc12-GST y Nedd8-Flag fueron reemplazadas por Ubc9-GST 0.01 µM y Sumo-Flag 0.125 µM respectivamente, y la concentración de ATP fue de 0.5 µM. SAE recombinante humana (0.11 nM) fue la fuente de la enzima.

Ensayo HTRF con la enzima activadora de ubiquitina (UAE).

25 La reacción enzimática de UAE se condujo como se indicó antes para NAE excepto que Ubc12-GST y Nedd8-Flag fueron reemplazadas por Ubc2-GST 0.005 µM y Ubiquitina-Flag 0.125 µM respectivamente, y la concentración de ATP fue de 0.1 µM. UAE recombinante de ratón (0.3 nM) fue la fuente de la enzima.

Ejemplo 140: Ensayos celulares

Ensayo antiproliferación (WST)

30 Se sembraron células Calu-6 (2400/pocillo) u otras células tumorales en 80 µL de medio de cultivo celular adecuado (MEM para Calu6, Invitrogen) complementado con 10% de suero de feto bovino (Invitrogen) en los pocillos de una placa de cultivo celular de 96 pocillos y las placas se incubaron durante 24 horas en una estufa de cultivo tisular. Se agregaron los compuestos inhibidores en 20 µL del medio cultivo a los pocillos, y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se agregó 10% de la concentración final del reactivo WST-1 (Roche) a cada pocillo y se incubó durante 3.5 horas (para Calu6) a 37 °C. Se leyó la densidad óptica para cada pocillo a 450 nm usando un espectrofotómetro (Molecular Devices). Se calculó el porcentaje de inhibición usando los valores de un control de DMSO fijado a 100% de viabilidad.

35 Ensayo de antiproliferación (ATPLite)

40 Se sembraron células Calu-6 (1500 células/pocillo) u otras células tumorales en 72 µL de medio cultivo celular adecuado (MEM para Calu6, Invitrogen) complementado con 10% de suero de feto bovino (Invitrogen) en los pocillos de una placa de cultivo celular de 384 pocillos recubierta con Poli-D-Lisina. Se agregaron los compuestos inhibidores en 8 µL de 10% de DMSO/PBS a los pocillos, y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se aspiró el medio de cultivo dejando 25 µL en cada pocillo. Se agregaron 25 µL de reactivo ATPLite 1step™ (Perkin Elmer) a cada pocillo. Se leyó la luminiscencia para cada pocillo usando el lector LeadSeeker Microplate Reader (Molecular Devices). Se calculó el porcentaje de inhibición usando los valores de un control de DMSO fijado a 100% de viabilidad.

45 Ejemplo 141: Ensayos in vivo

Modelo de eficacia tumoral in vivo

50 Se inyectaron asépticamente células Calu6 (5×10^6 células), HCT116 (2×10^6 células) u otras células tumorales en 100 µL de solución salina amortiguada con fosfato en el espacio subcutáneo del flanco dorsal derecho de ratones atímicos Ncr hembra (de 5-8 semanas de vida, Charles River) usando una aguja de 26-gauge. Se midieron los tumores, 2 veces por semana, comenzando el día 7 después de la inoculación, usando un calibre vernier. Los volúmenes de los tumores se calcularon usando procedimientos estándar ($0.5 \times (\text{longitud} \times \text{ancho}^2)$). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 200 mm³ los ratones se distribuyeron al azar en grupos y se

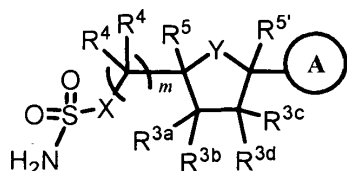
5 les inyectó por vía intravenosa en la vena de la cola el compuesto inhibidor (100 μ L), en diversas dosis y siguiendo diferentes programas . Alternativamente, el compuesto inhibidor se administró al ratón por inyección intraperitoneal o subcutánea o por administración oral. Todo los grupos de control recibieron solamente vehículo. Se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal 2 veces por semana y el estudio finalizó cuando los tumores de control alcanzaron aproximadamente 2000 mm³.

10 La bibliografía de patentes y científica a la que se hace referencia en este documento establece el conocimiento que está disponible a los expertos en el área a menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tiene el significado generalmente entendido por los técnicos con experiencia en el área a la que pertenece esta invención. Las patentes y solicitudes presentadas y las referencias que se citan en este documento se incorporan aquí por referencia como si se indicara que cada una específica e individualmente había sido incorporada aquí por referencia. En el caso de incongruencias, la presente divulgación, incluidas las definiciones, prevalecerá.

15 Si bien se han descrito una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos proporcionados pueden ser modificados para transmitir otras realizaciones que utilicen los compuestos y métodos de esta invención. Se comprenderá por lo tanto que el alcance de esta invención ha sido representado en este documento a manera de ejemplo y que no pretende estar limitado a la realizaciones específicas, sino que más bien es definida por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



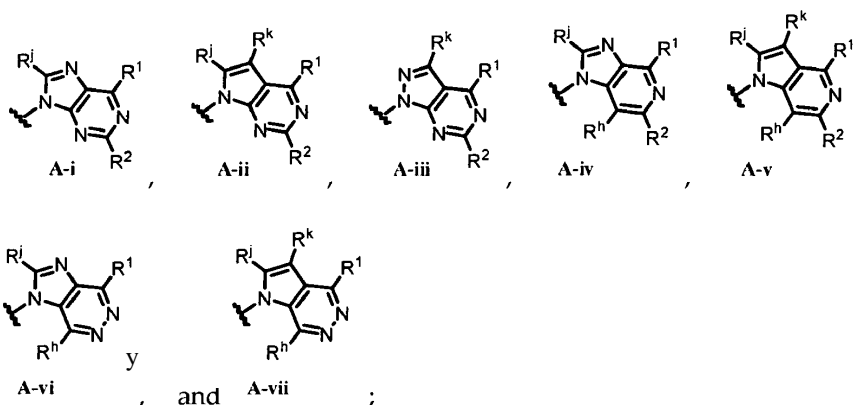
5

(I-A)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

donde:

El anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



10

donde un átomo de nitrógeno del anillo A está opcionalmente oxidado;

X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-;

15 Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;

cada Rⁿ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ alifático) o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

20 R^m es hidrógeno, fluoro, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, y Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, o R^m y Rⁿ juntos forman = O o = C(R⁵)₂;

R¹ es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SH, -SCH₃, -S-R¹⁰, -OH, -OCH₃ o -O-R¹¹;

R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶, o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

25 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -C(O)R⁵, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

- R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});
- 5 R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
- cada R⁴ es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R⁴, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴, junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; o dos R⁴ juntos forman = O;
- 10 R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R⁵ junto con un R⁴ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- R⁷ es un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- 15 R⁹ es -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b}, -R^{12c} o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; donde el grupo heteroarilo está unido a un átomo de carbono;
- R¹⁰ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- 20 R¹¹ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R^{4x} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido;
- R^{4y} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o
- 25 R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente entre N, O y S;
- cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o un C₆₋₁₀ arilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, opcionalmente sustituido;
- 30 V es -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(NR¹³) = N-, -C(= N(R¹³))-N(R¹³)-, -C(OR¹¹) = N-, -CON(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)S(O)₂-, -N(R¹³)SO₂-N(R¹³)-, -N(R¹³)CO₂-, -SO₂N(R¹³)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-N(R¹³)-;
- Z es una cadena C₁₋₆ alquilenos, opcionalmente sustituida, donde la cadena alquilenos está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = (R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-;
- 35 R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;
- R^{12b} es halo, -NO₂, -CN, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(= NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂ o -C(= NR¹⁶)-OR¹⁴;
- 40 R^{12c} es -NO₂, -CN, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(= NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(= NR¹⁶)-OR¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂;
- 45 cada R¹³ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

cada R^{14} es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

cada R^{15} es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;

5 cada R^{16} es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R^{16} en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

cada R^{21} es independientemente un grupo C_{1-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; y m es 1, 2 o 3; y

10 donde:

en cada enumeración de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^o$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^o$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^o$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

en cada enumeración de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono insaturado, entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^o$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^o$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^o$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre $-R^*$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$,

$-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ y $-NR^*SO_2R^*$; y

25 en cada enumeración de heterociclilo opcionalmente sustituido, el grupo heterociclilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono saturado, entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^o$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^o$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^o$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, = O, = S, = $C(R^*)_2$, = $N-N(R^+)_2$, = $N-OR^*$, = $N-NHC(O)R^*$, = $N-NHCO_2R^o$, = $N-NHSO_2R^o$ y = $N-R^*$, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre $-R^*$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ y $-NR^*SO_2R^*$;

en cada enumeración de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^o$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^o$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^o$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, = O, = S, = $C(R^*)_2$, = $N-N(R^+)_2$, = $N-OR^*$, = $N-NHC(O)R^*$, = $N-NHCO_2R^o$ y = $N-R^*$;

40 donde:

cada vez que aparece R^o es independientemente un grupo alifático o arilo;

cada vez que aparece R^+ , es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo, aromático o no aromático, de cinco a ocho átomos, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y

cada vez que aparece R^* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

siempre que:

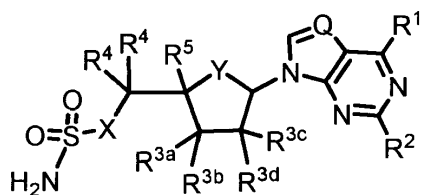
si el anillo A es A-i, X es -O-, Y es -O- o $-CH_2-$, R^2 es hidrógeno o cloro, R^{3a} es hidroxilo o $-OCOR^{21}$, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo o $-OCOR^{21}$, R^{3d} es hidrógeno, R^4 y R^5 son, cada uno, hidrógeno, y m es 1; entonces R^1 es bromo, fluoro, $-NR^7R^8$, $-R^9$, $-SR^{10}$ o $-OR^{11}$, R^7 es un alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalifático, heterociclilo, (cicloalifático)alquilo, o (heterociclil)alquilo, opcionalmente sustituido, y R^9

no es imidazol sin sustituir; y con la condición además de que el compuesto no sea un compuesto de fórmula (I-A) donde el anillo A es A-i, X es -O-, Y es -O-, R^{3a} es hidroxilo, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo, R^{3d} es hidrógeno, R⁴, R⁵, R⁵ - R^j y R^k son, cada uno, hidrógeno, m es 1, R¹ es hidrógeno y R² es -NH₂ o -SMe.

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado por una o más de las características siguientes:

- 5 (a) X es -O-;
- (b) Y es -O- o -CH₂-;
- (c) R^{3a} es -OH;
- (d) R^{3b} y R^{3d} son, cada uno, independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- (e) R^{3c} es hidrógeno, fluoro o -OR⁵;
- 10 (f) R⁵ y R⁵ son, cada uno, hidrógeno;
- (g) cada R⁴ es hidrógeno;
- (h) cada R² es hidrógeno;
- (i) R^h es hidrógeno;
- (j) R^l es hidrógeno; y
- 15 (k) R^k es hidrógeno, halo o C₁₋₄ alifático.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

- X es -CH₂-, -NH- u -O-;
- 20 Y es -O- o -CH₂-;
- Q es = N- o = CH-;
- R¹ es cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -S-R¹⁰ o -O-R¹¹;
- R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶, o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;
- 25 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -C₁₋₄ alifático, fluoro, -CN, -C₁₋₄ fluoroalifático, -OR²¹, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹ y -OC(O)OR²¹;
- R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
- R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -NH₂, -C₁₋₄ alifático, fluoro, -CN, -C₁₋₄ fluoroalifático, -OR²¹, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹ y -OC(O)OR²¹;
- 30 R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
- cada R⁴ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o dos R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴ junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R⁵ junto con un R⁴ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- 35 cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

R^7 es un grupo C_{1-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;

R^9 es $-V-Z-R^{12a}$, $-V-Z-R^{12b}$, $-R^{12c}$ o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; donde el grupo heteroarilo está unido a un átomo de carbono;

5 R^{10} es un C_{2-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

R^{11} es un C_{2-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

V es $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(NR^{13})=N-$, $-C(=N(R^{13}))N(R^{13})-$, $-C(OR^{11})=N-$, $-CON(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2-$, $-N(R^{13})SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{13})CO_2-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})N(R^{13})-$;

10 Z es una cadena C_{1-6} alquileo, opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^{13})=(R^{13})-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})CO-$, $-N(R^{13})CO_2-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-C(O)-$, $-C(O)C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{13})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$;

R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;

15 R^{12b} es halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{14}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})CO_2R^{14}$, $-O-CO_2-R^{14}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{16})N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ o $-N(R^{16})SO_2N(R^{16})_2$, $-C(R^{14})=C(R^{14})_2$, $-C\equiv C-R^{14}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-C(R^{14})=N-OR^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)-C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})N(R^{16})_2$ o $-C(=NR^{16})-OR^{14}$;

20 R^{12c} es $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-C(R^{14})=N-OR^{14}$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-O-CO_2-R^{14}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)-C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})-OR^{14}$, $-N(R^{16})N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ o $-N(R^{16})SO_2N(R^{16})_2$;

cada R^{13} es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

25 cada R^{14} es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

cada R^{15} es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;

30 cada R^{16} es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R^{16} en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; y

cada R^{21} es independientemente un grupo C_{1-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;

siempre que:

35 si X es $-O-$, Y es $-O-$ o $-CH_2-$, Q es $=N-$, R^2 es hidrógeno o cloro, R^{3a} es hidroxilo o $-OCOR^{21}$, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo o $-OCOR^{21}$, R^{3d} es hidrógeno, y R^4 y R^5 son, cada uno, hidrógeno; entonces R^1 es bromo, fluoro, $-NR^7R^8$, $-R^9$, $-SR^{10}$ o $-OR^{11}$, y R^7 es un alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalifático, heterociclilo, (cicloalifático)alquilo o (heterociclil)alquilo, opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 3, caracterizado por una o más de las características (a) a (f):

(a) R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático y fluoro;

(b) R^{3b} es hidrógeno;

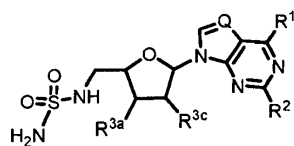
40 (c) R^{3c} es hidrógeno o hidroxilo;

(d) R^{3d} es hidrógeno;

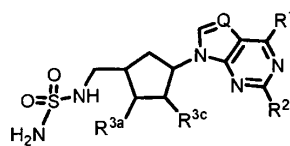
(e) cada R^4 es hidrógeno; y

(f) R^5 es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la fórmula (II-A) o (II-B):



(II-A)

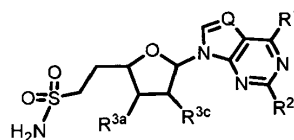


(II-B)

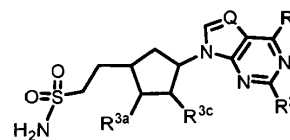
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la fórmula (III-A) o (III-B):

5



(III-A)

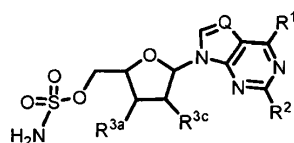


(III-B)

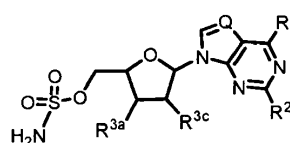
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la fórmula (IV-A) o (IV-B):

10



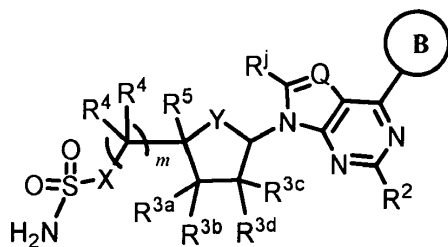
(IV-A)



(IV-B)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula (V):



(V)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

15 el anillo B es un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido, que tiene cero a tres átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente, otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno y azufre;

20 los átomos de carbono sustituibles del anillo B están sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{a17}, -R^{b17}, -Z¹⁷-R^{a17} y -Z¹⁷-R^{b17}, o dos sustituyentes adyacentes, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado de 5 o 6 átomos, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

25 Z¹⁷ es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)-, -NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)CO₂-, -N(R¹⁵)SO₂-, -C(O)N(R¹⁵)-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O- o -OC(O)N(R¹⁵)-, y donde Z¹⁷ o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos;

Cada R^{a17} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido; y

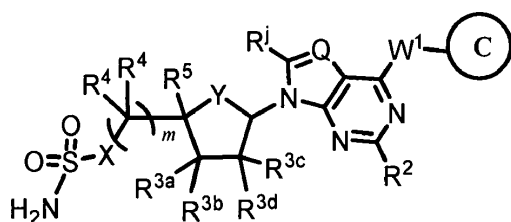
30 cada R^{b17} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁴, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -O-C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂.

9. El compuesto de la reivindicación 8, donde el anillo B es un anillo fenilo sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -O(C₁₋₃ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₃ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₃ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₃ alquilo), -C₁₋₃ alifático, -C₁₋₃ fluoroalifático, -O(C₁₋₃ fluoroalifático), arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 10. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es C₁₋₁₀ alifático, -Z-R^{12a}, -Z-R^{12b}, -L-Z-R^{12a}, -L-Z-R^{12b}, -L-R^{12a} o -L-R^{12d};
L es $\begin{matrix} \text{C}(\text{R}^{13}) \\ \text{O} \end{matrix}$ = $\begin{matrix} \text{C}(\text{R}^{13}) \\ \text{O} \end{matrix}$ -C≡C-; y
R^{12d} es -NO₂, -CN, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴ o -C(O)N(R¹⁶).

11. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -V-R^{12a}, -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b} o -Z-V-R^{12a}.

10 12. El compuesto de la reivindicación 10, caracterizado por la fórmula (VI):



(VI)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

W¹ es -Z-, -L-, -V-, -V-Z- o -Z-V-;

15 el anillo C es un anillo arilo, cicloalifático, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido, que tiene cero a tres átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente, otro heteroátomo en el anillo seleccionado entre oxígeno y azufre;

20 los átomos de carbono sustituibles del anillo C están sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{a12}, -R^{b12}, -Z¹²-R^{a12} y -Z¹²-R^{b12}, o dos sustituyentes adyacentes, junto con los átomos del anillo intervinientes, forman un anillo fusionado de 5 o 6 átomos, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en O, N y S;

25 Z¹² es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)-, -NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)CO₂-, -N(R¹⁵)SO₂-, -C(O)N(R¹⁵)-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O- o -OC(O)N(R¹⁵)-, y donde Z¹² o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos;

cada R^{a12} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido; y

30 cada R^{b12} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁴, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶CO₂R¹⁴, -O-CO₂R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -O-C(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(O)N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂. En algunas realizaciones, cada R^{b12} es independientemente -CN, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴-C(O)N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁵ o -OR⁵.

13. El compuesto de la reivindicación 12, donde:

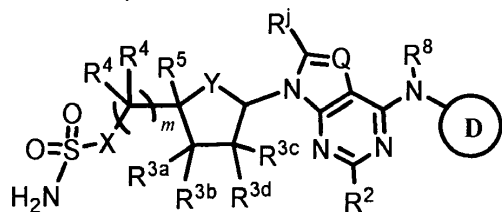
Z es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos R^x o R^y;

35 cada R^x se selecciona independientemente del grupo que consiste en -halo, -OH, -O(C₁₋₄ alquilo), -O(C₁₋₄ haloalquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₄ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alquilo), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo) o arilo opcionalmente sustituido;

cada R^y es independientemente un C₁₋₃ alifático opcionalmente sustituido con R^x o un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; o dos R^y en el mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 átomos; y

40 el anillo C es un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo C₃₋₆ cicloalifático opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-NR^7R^8$, y el compuesto se caracteriza por la fórmula (VII):



(VII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

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

5 el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, mono o bicíclico, opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde:

cada átomo de carbono saturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con $=O$, $=S$, $=C(R^{14})_2$, $=N-N(R^{16})_2$, $=N-OR^{14}$, $=N-NHC(O)R^{14}$, $=N-NHCO_2R^{15}$, $=N-NHSO_2R^{15}$, $=N-R^{14}$ o $-Rd$;

cada átomo de carbono insaturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con $-R^d$;

10 cada R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{a7}$, $-R^{b7}$, $-Z^7-R^{a7}$ y $-Z^7-R^{b7}$;

Z^7 es una cadena C_{1-6} alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por $-C(R^{14})=C(R^{14})-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^{15})-$, $-N(R^{15})-$, $-N(R^{15})C(O)-$, $-NR^{15}C(O)N(R^{15})-$, $-N(R^{15})CO_2-$, $-N(R^{15})SO_2-$, $-C(O)N(R^{15})-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$ o $-OC(O)N(R^{15})-$, y

15 donde Z^7 o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos;

cada R^{a7} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido; y

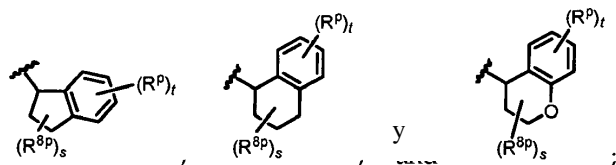
cada R^{b7} es independientemente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^{14})=C(R^{14})_2$, $-C\equiv C-R^{14}$, $-OR^{14}$, $-SR^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})_2$, $-NR^{16}C(O)R^{14}$, $-NR^{16}C(O)N(R^{16})_2$, $-NR^{16}CO_2R^{14}$, $-O-CO_2R^{14}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$, $-O-C(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(O)N(R^{16})C(=NR^{16})-N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})-N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})-OR^{14}$, $-C(R^{14})=N-OR^{14}$, $-N(R^{16})C(=NR^{16})-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})SO_2R^{15}$, $-N(R^{16})SO_2N(R^{16})_2$.

20

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde los átomos de carbono sustituibles del anillo D, están sustituidos con cero, uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-OH$, $-O(C_{1-3}$ alquilo), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-3}$ alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-3}$ alquilo), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}$ alquilo), $-C_{1-3}$ alifático, $-C_{1-3}$ fluoroalifático, $-O(C_{1-3}$ fluoroalifático) y arilo opcionalmente sustituido.

25 17. El compuesto de la reivindicación 15, donde el anillo D es un anillo fenilo, naftilo o indanilo, opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 15, donde el anillo D se selecciona del grupo que consiste en:



donde

30 cada R^{8p} se selecciona independientemente del grupo que consiste en $=O$, fluoro, $-OR^{5x}$ 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 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, siempre que R^{8p} no sea $-OR^{5x}$ cuando está ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo;

s es 0, 1 o 2; y

t es 0.

35 19. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es $-O-R^{11}$, $-S-R^{10}$ o $-NR^7R^8$; R^7 , R^{10} , y R^{11} son, cada uno, independientemente $-Z^aR^{18}$, $-Z^aR^{19}$ o $-Z^bR^{20}$;

Z^a es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-;

- 5 Z^b es una cadena C₂₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-;

R¹⁸ es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;

- 10 R¹⁹ es -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂ o -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴;

R²⁰ es halo, -NO₂, -CN, -OR¹⁴, SR¹⁵-, -N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵-, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴-, -O-CO₂-R¹⁴-, -OC(O)N(R¹⁶)₂-, -OC(O)R¹⁴-, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂;

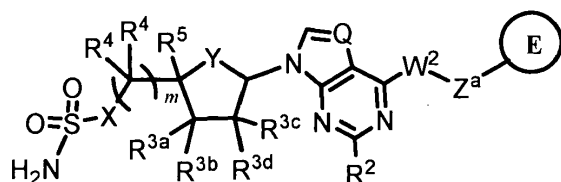
R⁸ es hidrógeno.

- 15 20. El compuesto de la reivindicación 19, donde:

Z^a es una cadena C₁₋₄ alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -F, -OH, C₁₋₃ alifático y arilo opcionalmente sustituido; y

Z^b es una cadena C₂₋₄ alquileo opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en -F, -OH, C₁₋₃ alifático y arilo opcionalmente sustituido.

- 20 21. El compuesto de la reivindicación 20, caracterizado por la fórmula (VIII):



(VIII)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; donde:

W² es -O-, -S- o -N(R⁸)-;

el anillo E es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, mono o bicíclico;

- 25 cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo E no está sustituido o está sustituido con -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂-, CO₂R¹⁴-, -SO₂R¹⁵-, -SO₂N(R¹⁶)₂ o un alifático opcionalmente sustituido;

los átomos de carbono sustituibles del anillo E están sustituidos con 0-4 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{a18}-, -R^{b18}-, -Z¹⁸-R^{a18} y -Z¹⁸-R^{b18};

- 30 Z¹⁸ es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)-, -C = C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)C(O)-, -NR¹⁵C(O)N(R¹⁵)-, -N(R¹⁵)CO₂-, -N(R¹⁵)SO₂-, -C(O)N(R¹⁵)-, -C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O- o -OC(O)N(R¹⁵)-, y donde Z¹⁸ o una porción de ésta, forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 átomos;

cada R^{a18} es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido; y

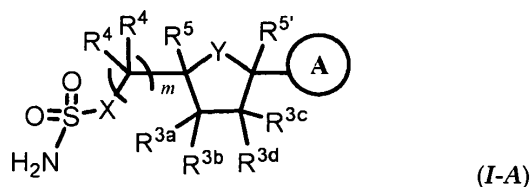
- 35 cada R^{b18} es independientemente -NO₂-, -CN-, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂-, -C≡C-R¹⁴-, -OR¹⁴-, -SR¹⁵-, -S(O)R¹⁵-, -SO₂R¹⁵-, -SO₂N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)₂-, -NR¹⁶C(O)R¹⁴-, -NR¹⁶C(O)N(R¹⁶)₂-, -NR¹⁶CO₂R¹⁴-, -O-CO₂R¹⁴-, -OC(O)N(R¹⁶)₂-, -O-C(O)R¹⁴-, -CO₂R¹⁴-, -C(O)R¹⁴-, -C(O)N(R¹⁶)₂-, -C(O)N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂-, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂-, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴-, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴-, -N(R¹⁶)C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂-, -N(R¹⁶)SO₂R¹⁵-, -N(R¹⁶)SO₂N(R¹⁶)₂;

- 40 22. El compuesto de la reivindicación 21, donde el anillo E es un anillo C₃₋₆ cicloalifático, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o tetrahidropirimidinilo, opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde el anillo E es un anillo fenilo, naftilo, indanilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazinilo, morfolinilo, benzotiofenilo o benzodioxolilo, opcionalmente sustituido.

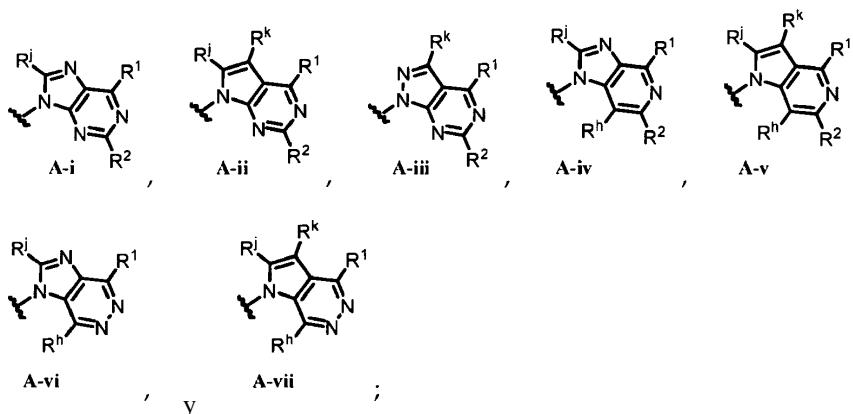
24. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I-A):

5



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



10

donde un átomo de nitrógeno del anillo A está opcionalmente oxidado;

X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-;

Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;

15 cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ alifático) o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

20 R_m es hidrógeno, fluoro, -N(R₄)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, y Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, o R^m y Rⁿ juntos forman = O o = C(R⁵)₂;

R¹ es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SH, -SCH₃, -S-R¹⁰, -OH, -OCH₃, o -O-R¹;

R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶, o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

25 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -C(O)R⁵, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

30 R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

- R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
- cada R⁴ es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R⁴, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴, junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; o dos R⁴ juntos forman = O;
- 5 R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R⁵ junto con un R⁴ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- R⁷ es un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- 10 R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- R⁹ es -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b}, -R^{12c} o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; donde el grupo heteroarilo está unido a un átomo de carbono;
- R¹⁰ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- 15 R¹¹ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R^{4x} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido;
- 20 R^{4y} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o
- R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente entre N, O y S;
- cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o un arilo C₆₋₁₀ o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo opcionalmente sustituido;
- 25 V es -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(NR¹³)=N-, -C(=N(R¹³))-N(R¹³)-, -C(OR¹¹)=N-, -CON(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)S(O)₂-, -N(R¹³)SO₂-N(R¹³)-, -N(R¹³)CO₂-, -SO₂N(R¹³)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-N(R¹³)-;
- Z es una cadena C₁₋₆ alquileo opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileo está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³)=C(R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-;
- 30 R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;
- R^{12b} es halo, -NO₂, -CN, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴)=C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂ o -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴;
- 35 R^{12c} es -NO₂, -CN, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴)=N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂;
- 40 cada R¹³ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- 45 cada R¹⁵ es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;

cada R¹⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R¹⁶ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

- 5 cada R²¹ es independientemente un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; y m es 1, 2 o 3; y

donde:

10 en cada enumeración de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R*)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂;

15 en cada enumeración de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono insaturado, entre -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R*)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR⁺SO₂R*;

25 en cada enumeración de heterociclilo opcionalmente sustituido, el grupo heterociclilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono saturado, entre halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R*)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂, = O, = S, = C(R*)₂, = N-N(R*)₂, = N-OR*, = N-NHC(O)R*, = N-NHCO₂R°, = N-NHSO₂R° y = N-R*, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR⁺SO₂R*;

30 en cada enumeración de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R*)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂, = O, = S, = C(R*)₂, = N-N(R*)₂, = N-OR*, = N-NHC(O)R*, = N-NHCO₂R°, = N-NHSO₂R° y = N-R*;

donde:

cada vez que aparece R° es independientemente un grupo alifático o arilo;

40 cada vez que aparece R⁺ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o dos R⁺ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo, aromático o no aromático, de cinco a ocho átomos, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y

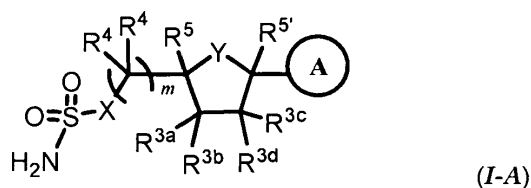
cada vez que aparece R* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

siempre que:

45 si el anillo A es A-i, X es -O-, Y es -O- o -CH₂-, R² hidrógeno o cloro, R^{3a} es hidroxilo o -OCOR²¹, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo o -OCOR²¹, R^{3d} es hidrógeno, R⁴ y R⁵ son, cada uno, hidrógeno, y m es 1; entonces R¹ es bromo, fluoro, -NR^{7R8}, -R⁹, -SR¹⁰ o -OR¹¹, R⁷ es un alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalifático, heterociclilo, (cicloalifático)alquilo o (heterociclilo)alquilo, opcionalmente sustituido, y R⁹ no es un imidazol sin sustituir, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y comprende además opcionalmente otro agente terapéutico.

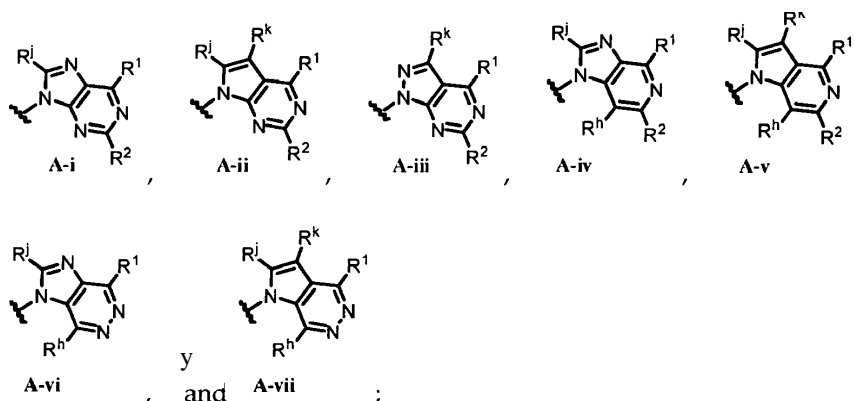
50 25. La composición farmacéutica de la reivindicación 24, donde el compuesto de fórmula (I-A) está limitado por las características enumeradas en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 23.

26. Un método in vitro para disminuir la actividad enzimática de E1 en una muestra, que comprende poner en contacto una muestra con uno o más compuestos de fórmula (I-A)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

5 el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



donde un átomo de nitrógeno del anillo A está opcionalmente oxidado;

10 X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-;

Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;

cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ alifático), o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

15 R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^m es hidrógeno, fluoro, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, y Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, o R^m y Rⁿ juntos forman = O o = C(R⁵)₂;

R¹ es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SH, -SCH₃, -S-R¹⁰, -OH, -OCH₃ o -OR¹¹;

20 R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -C(O)R⁵, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

25 R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

30 R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

- cada R⁴ es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R⁴, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴, junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; o dos R⁴ juntos forman = O;
- 5 R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R⁵ junto con un R⁴ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- R⁵ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- cada R⁶ es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- R⁷ es un grupo C₁₋₁₀ alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- 10 R⁹ es -V-Z-R^{12a}, -V-Z-R^{12b}, -R^{12c} o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; donde el grupo heteroarilo está unido a un átomo de carbono;
- R¹⁰ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- 15 R¹¹ es un C₂₋₁₀ alifático sin sustituir, un C₁₋₁₀ alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R^{4x} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido;
- R^{4y} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo, C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o
- 20 R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente entre N, O y S;
- cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o un arilo C₆₋₁₀ o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo opcionalmente sustituido;
- 25 V es -S(O)₂-, -S(O)-, -C(O)O-, -C(O)-, -C(NR¹³) = N-, -C(=N(R¹³))-N(R¹³)-, -C(OR¹¹) = N-, -CON(R¹³)-, -N(R¹³)C(O)-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -(R¹³)S(O)₂-, -N(R¹³)SO₂-N(R¹³)-, -N(R¹³)CO₂-, -SO₂N(R¹³)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)-N(R¹³)-;
- Z es una cadena C₁₋₆ alquileno opcionalmente sustituida, donde la cadena alquileno está opcionalmente interrumpida por -C(R¹³) = (R¹³)-, -C≡C-, -O-, -S-, -N(R¹³)-, -N(R¹³)CO-, -N(R¹³)CO₂-, -C(O)N(R¹³)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -N(R¹³)C(O)N(R¹³)-, -N(R¹³)N(R¹³)-, -OC(O)N(R¹³)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹³)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹³)-;
- 30 R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;
- R^{12b} es halo, -NO₂, -CN, -OR¹⁴, -SR¹⁵, -N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)CO₂R¹⁴, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)-OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = C(R¹⁴)₂, -C≡C-R¹⁴, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂ o -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴;
- 35 R^{12c} es -NO₂, -CN, -S(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂-N(R¹⁶)₂, -C(R¹⁴) = N-OR¹⁴, -N(R¹⁶)C(O)R¹⁵, -N(R¹⁶)C(O)N(R¹⁶)₂, -O-CO₂-R¹⁴, -OC(O)N(R¹⁶)₂, -OC(O)R¹⁴, -CO₂R¹⁴, -C(O)-C(O)R¹⁴, -C(O)R¹⁴, -C(O)N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -C(=NR¹⁶)-OR¹⁴, -N(R¹⁶)-N(R¹⁶)₂, -N(R¹⁶)OR¹⁵, -N(R¹⁶)S(O)₂R¹⁵ o -N(R¹⁶)SO₂-N(R¹⁶)₂;
- 40 cada R¹³ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- cada R¹⁴ es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- cada R¹⁵ es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;
- 45 cada R¹⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R¹⁶ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

cada R^{21} es independientemente un grupo C_{1-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; y m es 2, 1 ó 3; y

donde:

5 en cada enumeración de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*) = C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^*$, $-S(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^*)_2$, $-NR^+CO_2R^*$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R)-N(R^*)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-NR^+SO_2R^*$, $-NR^+SO_2N(R^*)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$;

10 en cada enumeración de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono insaturado, entre -halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*) = C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^*$, $-S(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^*)_2$, $-NR^+CO_2R^*$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R)-N(R^*)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-NR^+SO_2R^*$, $-NR^+SO_2N(R^*)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ y $-NR^+SO_2R^*$; y

20 en cada enumeración de heterociclilo opcionalmente sustituido, el grupo heterociclilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono saturado, entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*) = C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^*$, $-S(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^*)_2$, $-NR^+CO_2R^*$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^*)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-NR^+SO_2R^*$, $-NR^+SO_2N(R^*)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^*$ y $=N-R^*$, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ y $-NR^+SO_2R^*$;

30 en cada enumeración de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*) = C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^*$, $-S(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^*)_2$, $-NR^+CO_2R^*$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^*)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-NR^+SO_2R^*$, $-NR^+SO_2N(R^*)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^*$ y $=N-R^*$;

donde:

cada vez que aparece R^* es independientemente un grupo alifático o arilo;

35 cada vez que aparece R^+ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o dos R^+ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo, aromático o no aromático, de cinco a ocho átomos, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y

cada vez que aparece R^* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

40 siempre que:

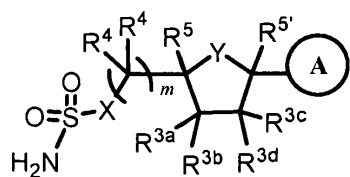
45 si el anillo A es A-i, X es $-O-$, Y es $-O-$ o $-CH_2-$, R^2 hidrógeno o cloro, R^{3a} es hidroxilo o $-OCOR^{21}$, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo o $-OCOR^{21}$, R^{3d} es hidrógeno, R^4 y R^5 son cada una hidrógeno, y m es 1; entonces R^1 es bromo, fluoro, $-NR^7R^8$, $-R^9$, $-SR^{10}$ o $-OR^{11}$, R^7 es un alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalifático, heterociclilo, (cicloalifático)alquilo o (heterociclil)alquilo, opcionalmente sustituido, y R^9 no es un imidazol sin sustituir.

27. El método de la reivindicación 26, donde el compuesto de fórmula (I-A) está limitado por las características enumeradas en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 22.

28. El método de la reivindicación 26 o 27, donde la enzima E1 se selecciona del grupo que consiste en NAE, UAE y SAE.

50 29. El método de la reivindicación 28, donde la enzima E1 es NAE.

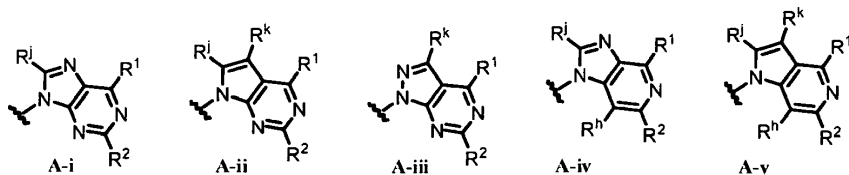
30. Un compuesto de fórmula (I-A):



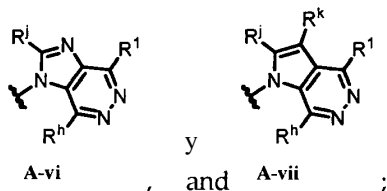
(I-A)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



5



y

and

;

donde un átomo de nitrógeno del anillo A está opcionalmente oxidado;

X es -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH- u -O-;

10 Y es -O-, -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;

cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ alifático) o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

R^j es hidrógeno, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido;

R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -SR⁶, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

15 R^m es hidrógeno, fluoro, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, y Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido, o R^m y Rⁿ juntos forman = O o = C(R⁵)₂;

R¹ es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SH, -SCH₃, -S-R¹⁰, -OH, -OCH₃ o -O-R¹¹;

R² es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, -N(R⁶)₂, -CN, -O-(C₁₋₄ alifático), -OH, -SR⁶, o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

20 R^{3a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -C(O)R⁵, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

25 R^{3c} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -CN, -N₃, hidroxilo, -OR²¹, -NH₂, -NH(R²¹), -N(H)CO₂R²¹, -N(H)C(O)R²¹, -CON(H)R²¹, -OC(O)N(H)R²¹, -OC(O)R²¹, -OC(O)OR²¹, -C₁₋₄ fluoroalifático o un -C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

R^{3d} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

30 cada R⁴ es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R⁴, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R⁴, junto con R⁵ y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; o dos R⁴ juntos forman = O;

- R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alifático; o R^5 junto con un R^4 y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
- R^5 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;
- cada R^6 es independientemente hidrógeno o C_{1-4} alifático;
- 5 R^7 es un grupo C_{1-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R^8 es hidrógeno o C_{1-4} alifático;
- R_9 es $-V-Z-R^{12a}$, $-V-Z-R^{12b}$, $-R^{12c}$ o un grupo alifático, arilo, heterociclilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; donde el grupo heteroarilo está unido a un átomo de carbono;
- 10 R^{10} es un C_{2-10} alifático sin sustituir, un C_{1-10} alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R^{11} es un C_{2-10} alifático sin sustituir, un C_{1-10} alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- R^{4x} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido;
- 15 R^{4y} es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo, C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido, o un anillo arilo, heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o
- R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente entre N, O y S;
- 20 cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} fluoroalquilo o un arilo C_{6-10} o C_{6-10} ar(C_{1-4})alquilo opcionalmente sustituido;
- V es $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(NR^{13})=N-$, $-C(=N(R^{13}))N(R^{13})-$, $-C(OR^{11})=N-$, $-CON(R^{13})-$, $-N(R^{13})C(O)-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})S(O)_2-$, $-N(R^{13})SO_2N(R^{13})-$, $-N(R^{13})CO_2-$, $-SO_2N(R^{13})-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})N(R^{13})-$;
- 25 Z es una cadena C_{1-6} alquilenos opcionalmente sustituida, donde la cadena alquilenos está opcionalmente interrumpida por $-C(R^{13})=C(R^{13})-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^{13})-$, $-N(R^{13})CO-$, $-N(R^{13})CO_2-$, $-C(O)N(R^{13})-$, $-C(O)-$, $-C(O)-C(O)-$, $-CO_2-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-N(R^{13})C(O)N(R^{13})-$, $-N(R^{13})N(R^{13})-$, $-OC(O)N(R^{13})-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{13})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{13})-$;
- R^{12a} es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalifático, opcionalmente sustituido;
- 30 R^{12b} es halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^{14}$, $-SR^{15}$, $-N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})CO_2R^{14}$, $-O-CO_2-R^{14}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{16})N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})OR^{15}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ o $-N(R^{16})SO_2N(R^{16})_2$, $-C(R^{14})=C(R^{14})_2$, $-C\equiv C-R^{14}$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-C(R^{14})=N-OR^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)-C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})N(R^{16})_2$ o $-C(=NR^{16})OR^{14}$;
- R^{12c} es $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-SO_2N(R^{16})_2$, $-C(R^{14})=N-OR^{14}$, $-N(R^{16})C(O)R^{15}$, $-N(R^{16})C(O)N(R^{16})_2$, $-O-CO_2-R^{14}$, $-OC(O)N(R^{16})_2$, $-OC(O)R^{14}$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)-C(O)R^{14}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})N(R^{16})_2$, $-C(=NR^{16})N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})N(R^{16})_2$, $-N(R^{16})OR^{15}$, $-N(R^{16})S(O)_2R^{15}$ o $-N(R^{16})SO_2N(R^{16})_2$;
- 35 cada R^{13} es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- cada R^{14} es independientemente hidrógeno, o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido;
- 40 cada R^{15} es independientemente un grupo alifático o arilo, opcionalmente sustituido;
- cada R^{16} es independientemente un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; o dos R^{16} en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de cinco a ocho átomos opcionalmente sustituido, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;
- 45 cada R^{21} es independientemente un grupo C_{1-10} alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido; y

m es 1, 2 o 3; y

donde:

5 en cada enumeración de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂;

10 en cada enumeración de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono insaturado, entre -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR⁺SO₂R*; y.

20 en cada enumeración de heterociclilo opcionalmente sustituido, el grupo heterociclilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono saturado, entre halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, = O, = S, = C(R*)₂, = N-N(R*)₂, = N-OR*, = N-NHC(O)R*, = N-NHCO₂R°, = N-NHSO₂R° y = N-R*, y, si están en un átomo de nitrógeno sustituible, entre -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ y -NR⁺SO₂R*;

25 en cada enumeración de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*) = C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR°, -S(O)R°, -SO₂R°, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R°, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(=NR*)-N(R*)₂, -C(=NR*)-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR*)-N(R*)₂, -NR⁺SO₂R°, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* y -P(O)(NR*)-N(R*)₂, = O, = S, = C(R*)₂, = N-N(R*)₂, = N-OR*, = N-NHC(O)R*, = N-NHCO₂R°, = N-NHSO₂R° y = N-R*;

30 donde:

cada vez que aparece R° es independientemente un grupo alifático o arilo;

35 cada vez que aparece R⁺ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o dos R⁺ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo, aromático o no aromático, de cinco a ocho átomos, que tiene además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O y S; y

cada vez que aparece R* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

siempre que:

40 si el anillo A es A-i, X es -O-, Y es -O- o -CH₂-, R² hidrógeno o cloro, R^{3a} es hidroxilo o -OCOR²¹, R^{3b} es hidrógeno, R^{3c} es hidroxilo o -OCOR²¹, R^{3d} es hidrógeno, R⁴ y R⁵ son cada una hidrógeno, y m es 1; entonces R¹ es bromo, fluoro, -NR⁷R⁸, -R⁹, -SR¹⁰ o -OR¹¹, R⁷ es un alifático sustituido, o un arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, cicloalifático, heterociclilo, (cicloalifático)alquilo o (heterociclil)alquilo, opcionalmente sustituido, y R⁹ no es un imidazol sin sustituir, para tratar o mejorar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en cáncer, un trastorno inflamatorio, un trastorno neurodegenerativo, inflamación asociada con infección y caquexia.

45 31. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 30, donde el compuesto de fórmula (I-A) está limitado por las características enumeradas en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 23.

32. El compuesto para usar de la reivindicación 30 o 31, donde el trastorno es cáncer.

50 33. El compuesto para usar de la reivindicación 30 o 31, donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer hematológico.

34. El compuesto para usar de la reivindicación 30 o 31, donde el trastorno es un trastorno de respuesta inmunitaria o de proliferación celular vascular.