

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 390 921**

(51) Int. Cl.:

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

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07763239 .6**

(96) Fecha de presentación: **31.01.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1989206**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

(54)

Título: **Inhibidores de la enzima activadora E1**

(30)

Prioridad:
02.02.2006 US 764487 P

(73)

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

(45)

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.11.2012

(72)

Inventor/es:
LANGSTON, STEVEN, P.;
OLHAVA, EDWARD, J. y
VYSKOCIL, STEPAN

(45)

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.11.2012

(74)

Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 921 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 la enzima activadora E1

5 Campo de la invención.

Esta invención se refiere a compuestos, a composiciones y a sus usos 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 enzimas activadoras de tipo E1.

10 Antecedentes de la invención

La modificación post-traduccional 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 isopeptídica 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 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.

30 La consecuencia biológica de la modificación por las 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).

40 La UBL Nedd8 es activada por el heterodímero Nedd8-enzima activadora (APPBP1-Uba3) (NAE) y es transferida a una única E2 (Ubc12), lo que resulta en último término en la unión a proteínas culina. 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-kB. 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.

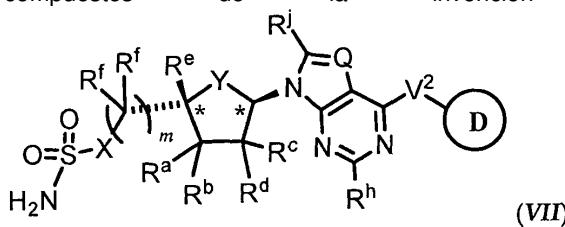
55 Una vía particular de importancia que es regulada a través de las actividades de la enzima activadora E1 es la vía de ubiquitina-proteasoma (UPP). Como se trató antes, las enzima UAE y NAE regulan la UPP en dos pasos diferentes en la cascada de ubiquitinación. UAE activa la ubiquitina en el primer 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 la 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 NF κ B, I κ B. 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 I κ B debería evitar la localización nuclear de NF- κ B, la transcripción de diversos genes dependientes de NF- κ B asociados con el fenotipo maligno y la resistencia a las terapias citotóxicas estándar. Además, NF- κ B 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 Pharmacol. 55: 3-15 (2004); Wojcik y DiNapoli, Stroke. 35: 1506-18 (2004); Lazarus et al., Am J Physiol. 27: E332-41 (1999). Se describen inhibidores de ubiquitina ligasas en WO 2005/007621 y WO 2006/002284.

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 a 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 de 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 (VII):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica relativa;

Q es =N- o =C(R_k)-;

45 X es -CH₂- , -CHF-, -CH₂- , -NH- u -O-;

Y es -O-, -S- o -C(R_m)(R_n)-;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH₃ y -CH₃; o R^a y R^c juntos forman un enlace;

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

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y -OR⁵, o R^a y R^c juntos forman un enlace;

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

R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

cada R^f es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

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

55 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;

R^m es hidrógeno, fluoro, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; Rⁿ es hidrógeno, fluoro, o un

grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; o

R^m y Rⁿ juntos forman =O o =C(R⁵)₂;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico

5 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 R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

10 m es 1, 2 o 3;

V² es -N(R⁸)-, -O- o -S-;

R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclico o cicloalifático, opcionalmente sustituido,

cada átomo de carbono saturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -RP;

15 cada átomo de carbono insaturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con -RP;

cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con -R^{9p};

cada R^{9p} es independientemente -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con R⁷;

20 cada RP se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, -R^{1p}, -R^{2p}, -T²-R^{1p} y -T²-R^{2p}; o dos RP en el mismo átomo de carbono saturado, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 átomos, opcionalmente sustituido;

T² es una cadena C₁₋₆ alquíleno opcionalmente sustituida con R^{3a} o R^{3b};

cada R^{1p} es independientemente un grupo arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;

25 cada R^{2p} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵ o -C(R⁶)=N-OR⁵;

30 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, -OH, -O(C₁₋₄ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₄ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alquilo), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo);

cada R^{3b} es independientemente un C₁₋₃ alifático opcionalmente sustituido con R^{3a} o R⁷, o dos sustituyentes R^{3b} 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;

35 cada R⁷ es independientemente un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido.

Los compuestos de la invención incluyen los descritos en general más arriba y se definen e ilustran en mayor profundidad mediante la descripción detallada y los ejemplos 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") a moléculas diana. Las enzimas activadoras E1 actúan a través de la adenilación/formación intermedia de tioéster para transferir 45 la ubl adecuada a la enzima de conjugación E2 respectiva a través de una reacción de transmisiolación. 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, 50 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.

55 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 interaccionar 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) a 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 μM, menor de alrededor de 500 nM, menor de alrededor de 100 nM, menor de alrededor de 50 nM o menor de alrededor de 10 nM.

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).
- 5
- 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%.
- 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, alquenilo o alquinilo, lineales, ramificados o cílicos, sustituidos o sin sustituir, y sus híbridos como cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. 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.
- 15
- 20 Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", 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.
- 25
- 30 A los efectos de la presente invención, el término "alquenilo" 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 alquenilo incluyen, pero no exclusivamente, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentilo y 1-hexenilo.
- A los efectos de la presente invención, el término "alquinilo" 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 alquinilo incluyen, pero no exclusivamente, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.
- 35
- 35 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, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo 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 bícíclico tiene 3-8 átomos.
- 40
- 45 En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático, junto con los átomos del anillo interviniéntes, 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 heterociclico. Los ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, decahidronaftilo o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo alifático.
- 50
- 55 Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo 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.
- 60
- 65 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 antracenilo. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, junto con los átomos del anillo interviniéntes, 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 heterociclico, 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, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, fluorenilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, fenoxazinilo, benzodioxanilo y benzodioxolilo. Un grupo arilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "grupo arilo", "residuo arilo" y "anillo arilo".

5 Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de 10 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.

15 Los términos "heteroarilo" y "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 20 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, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

25 En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heteroarilo, junto con los átomos del anillo interviniéntes, 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 heterociclico, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, 30 benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3-(4H)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con los términos "anillo heteroarilo" o "grupo heteroarilo", 35 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.

40 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.

45 Según se usa en este documento, los términos "heterociclo", "heterociclico", "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 50 heterociclico 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, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo.

60 En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, junto con los átomos del anillo interviniéntes, 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", "heterociclico", "anillo heterociclico", "grupo heterocíclico", "residuo heterocíclico" y "radical heterocíclico", se usan en este documento de manera intercambiable, e incluyen grupos en los cuales un anillo heterociclico está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, como indolinilo, 3H-indolilo,

cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclico. Un grupo heterociclico puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o trícílico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heterociclicalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclico, donde las porciones alquilo y heterociclico están de manera independiente opcionalmente sustituidas.

5 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.

10 10 La expresión "grupo enlazador" o "enlazador" significa un residuo orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores comprenden 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 alquíleno. 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 alquíleno que está opcionalmente sustituida.

15 20 El término "alquíleno" hace referencia a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena alquíleno" es un grupo polimetíleno, 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 alquíleno sustituida es un grupo polimetíleno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metíleno son reemplazados por un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido. Una cadena alquíleno también puede estar sustituida en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

25 30 Una cadena alquíleno también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena alquíleno está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metíleno interna es reemplazada por el grupo funcional. Los ejemplos de "grupos funcionales interruptores" 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 heterociclico, 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 heterociclico.

35 40 Los ejemplos de cadenas C₃₋₆ alquíleno que han sido "interrumpidas" con -O- incluyen -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂- y -(CH₂)₄O(CH₂)₂-. Otros ejemplos de cadenas alquíleno que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen -CH₂GCH₂-, -CH₂G(CH₂)₂-, -CH₂G(CH₂)₃-, -CH₂G(CH₂)₄-, -(CH₂)₂GH₂-, -(CH₂)₂G(CH₂)₂-, -(CH₂)₂G(CH₂)₃-, -(CH₂)₃G(CH₂)₂-, -(CH₂)₃G(CH₂)₂ y -(CH₂)₄G(CH₂)₂-, donde G es uno de los grupos funcionales "interruptores" mencionados antes.

45 A efectos de clarificar, todos los grupos bivalentes descritos en este documento, incluidos p. ej., los enlazadores de cadenas alquíleno descritos antes y las variables V¹, V², T¹, T², T³ y T⁴, se deben leer de izquierda a derecha, con la correspondiente lectura de izquierda a derecha de la fórmula o estructura en la cual aparece la variable.

50 55 Un experto comprenderá que cuando una cadena alquíleno 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.

60 65 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.

70 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 compuesto individual.

- 5 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, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^*$, $-S(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-N(R^*)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^*)_2$, $NR^+CO_2R^*$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^*)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^*)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^*)_2$, $-NR^+SO_2R^*$, $-NR^+SO_2N(R^*)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)OR^*$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$, donde R^* es un grupo alifático o arilo, y R^+ y R^* son los definidos antes, o dos sustituyentes adyacentes, junto con sus átomos interviniéntes, forman un anillo de 5 a 6 átomos, insaturado o parcialmente insaturado, que tiene 0-3 átomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S.
- 15 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: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NKS_2R^*$ o $=N-R^*$, donde cada R^* y R^* es según se definió antes. A efectos de clarificar, la expresión "alifático sustituido" se refiere a un grupo alifático que tiene al menos un sustituyente no alifático.
- 20 Los sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico incluyen $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH-N(R^*)_2$ y $-NR^+SO_2R^*$; donde cada R^* y R^* es según se definieron antes.
- 25 A menos que se indique lo contrario, las estructuras descritas en este documento 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 remplazo de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el remplazo de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , están comprendidos por el alcance de la invención.
- 30 También 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 la configuración estereoquímica se defina expresamente, las estructuras descritas en este documento pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, 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 (VII) donde R^a es hidroxi pueden tener configuración R o S en el átomo de carbono que tiene como sustituyente a R^a . Ambos isómeros estereoquímicos el R y el S, así como su mezclas, están comprendidos por el alcance de la invención.
- 35 Cuando la configuración estereoquímica en un centro asimétrico determinado es definida por la estructura, a menos que se indique lo contrario, la configuración descrita indica la estereoquímica con respecto a otros centros asimétricos de la molécula. Cuando la configuración estereoquímica es definida por el nombre químico, las designaciones (rel), (R^*) y (S^*) indican la estereoquímica relativa, en tanto las designaciones (R), (S), (+), (-) y (abs) indican la estereoquímica absoluta.
- 40 En los compuestos de fórmula (VII), las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica relativa, a menos que se establezca expresamente que indican la estereoquímica absoluta. Preferentemente, la pureza diastereoisomérica del compuesto es de al menos 80%, más preferentemente de al menos 90%, aún más preferentemente de al menos 95% y muy preferentemente de al menos 99%. Segundo se usa en este documento, la expresión "pureza diastereoisomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa descrita, expresada como un porcentaje de la cantidad total de todos los diastereoisómeros presentes.
- 45 En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta así como la relativa. Preferentemente, la pureza enantiomérica del compuesto es de al menos 80%, más preferentemente de al menos 90%, aún más preferentemente de al menos 95% y muy preferentemente de al menos 99%. Segundo se usa en este documento, la expresión "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta descrita, expresada como un porcentaje de la cantidad total del compuesto descrito y su enantiómero.
- 50 Los métodos para determinar la pureza diastereoisomérica y enantiomérica son bien conocidos en el área. La

pureza diastereoisomérica se puede determinar por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereoisómeros.

Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, pero no exclusivamente, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), cromatografía de gases (GC) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). De manera similar, la pureza enantiomérica se puede determinar mediante cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Los ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, pero no exclusivamente, GC o HPLC, usando un material de empaque de la columna quiral. Los enantiómeros también se pueden distinguir por NMR si se derivatizan primero con un agente de derivatización enriquecido ópticamente, por ej. ácido de Mosher.

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

En los compuestos de fórmula (VII), 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, o R^m y Rⁿ juntos forman =O. En algunas realizaciones, Y es -O- o -CH₂.

En los compuestos de fórmula (VII), m es 1, 2 o 3. En ciertas realizaciones particulares, m es 1.

En los compuestos de fórmula (VII), R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH₃ y -CH₃; o R^a y R^c juntos forman un enlace; En ciertas realizaciones, R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -OCH₃, -CH₃ y fluoro. En ciertas realizaciones particulares, R^a es -OH.

En los compuestos de fórmula (VII), R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y -OR⁵, o R^c y R^a juntos forman un enlace. En ciertas realizaciones, R^c es hidrógeno, -OH, -OCH₃ o fluoro. En ciertas realizaciones particulares, R^c es hidrógeno u -OH.

En los compuestos de fórmula (VII), R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

En los compuestos de fórmula (VII), R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

En algunas realizaciones, cada uno de R^b y R^d se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático. En algunas realizaciones, uno de R^b y R^d es C₁₋₄ alifático y el otro es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^b y R^d son, cada uno, hidrógeno.

En una realización, R^a y R^c son, cada uno, -OH, y R^b y R^d son, cada uno, hidrógeno. En otra realización, R^a es -OH y, cada uno de R^b, R^c y R^d es hidrógeno. En otra realización, R^a es -OH, R^c es fluoro o -OCH₃, y R^b y R^d son, cada uno, hidrógeno. En otra realización, R^a es -OH, R^b es -CH₃, R^c hidrógeno u -OH y R^d es hidrógeno. En otra realización, R^a y R^c juntos forman un enlace y, R^b y R^d son, cada uno, hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (VII), cada R^f es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático. En algunas de dichas realizaciones, cada R^f es independientemente hidrógeno o -CH₃. En ciertas realizaciones, un R^f es hidrógeno o -CH₃, y el otro R^f es hidrógeno. En ciertas realizaciones particulares, cada R^f es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (VII), R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático. En algunas realizaciones, R^e es hidrógeno o -CH₃. En ciertas realizaciones, R^e es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (VII), cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; En algunas realizaciones, cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -I-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -S-(C₁₋₄ alifático) o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; En ciertas realizaciones, R^h es hidrógeno o cloro. En ciertas realizaciones particulares, R^h es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (VII), cada R^j es independientemente hidrógeno, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶ o un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^j es independientemente hidrógeno, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -S-(C₁₋₄ alifático) o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^j es hidrógeno o C₁₋₄ alifático. En ciertas realizaciones particulares, R^h es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (VII), R^k es hidrógeno, halo, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -R⁶ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R^k es independientemente hidrógeno, halo, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -S-(C₁₋₄ alifático) o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R^k es hidrógeno o C₁₋₄ alifático.

realizaciones, R^k es hidrógeno, halo o C₁₋₄ alifático. En ciertas realizaciones particulares, R^k es hidrógeno.

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

- 5 (a) X es -O-;
- (b) Y es -O- o -CH₂-;
- (c) R^a es -OH;
- (d) R^b y R^d son, cada uno, independientemente hidrógeno, fluoro o C₁₋₄ alifático;
- (e) R^c es hidrógeno, fluoro o -OR⁵;
- 10 (f) R^e es hidrógeno.
- (g) cada R^f es hidrógeno;
- (h) cada R^g es hidrógeno;
- (i) R^l es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- (j) R^k es hidrógeno, halo o C₁₋₄ alifático;
- 15 (k) m es 1; y
- (l) las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (VII), V² es -N(R⁸)-. En ciertas realizaciones, V² es -NH-.

- 20 En algunas realizaciones, el anillo D es un sistema de anillo mono, bi o tricíclico. En algunas realizaciones, el anillo D es un sistema de anillo mono o bicíclico. En algunas de dichas realizaciones, el anillo D se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo. En ciertas realizaciones, el anillo D es un indanilo, tetrahidronaftilo o cromanilo, opcionalmente sustituido.

El anillo D puede no estar sustituido o estar sustituido en cualquiera o ambos de sus anillos componentes, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular, cada átomo de carbono saturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -RP. Cada átomo de carbono insaturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con -RP. Cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con -R^{9p}. Las variables RP y R^{9p} tienen los valores descritos a continuación.

40 Cada R^{9p} es independientemente -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con R³ o R⁷.

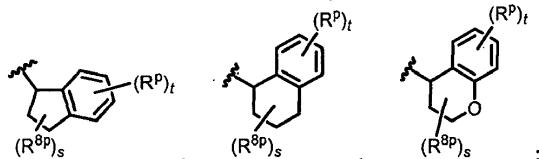
45 Cada RP se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, -R¹P, -R²P, -T²-R¹P y -T²-R²P; o dos RP en el mismo átomo de carbono saturado, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 átomos opcionalmente sustituido. Las variables R¹P, R²P y T² tienen los valores descritos a continuación.

T² es una cadena C₁₋₆ alquíleno opcionalmente sustituida con R^{3a} o R^{3b}.

50 cada R^{1p} es independientemente un grupo arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido.

55 Cada R^{2p} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)², -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵ o -C(R⁶)=N-OR⁵.

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



- cada R^p se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con $-OR^s$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;
- 5 cada R^{8p} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con $-OR^s$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, siempre que R^{8p} no sea $-OR^{5x}$ ni $-N(R^{4x})(R^{4y})$ cuando está ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo;
 s es 0,1 o 2;
 t es 0, 1 o 2;
- 10 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 heterociclico de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o
- 15 R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclico 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; y
 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.
- 20 En una realización particular la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (VII), caracterizado por la fórmula (VIII):
-
- (VIII)
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:
 las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta; y
 25 las variables Q, R^a, R^b, R^c, R^d, V², anillo D, R^h y Rⁱ tienen los valores y los valores preferidos descritos antes para la fórmula (VII).
- En algunas realizaciones, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (VII), caracterizado por la fórmula (VIIIa):
-
- (VIIIa)
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:
 R^a es $-OH$;
 R^b y R^d son, cada uno, independientemente hidrógeno, fluoro o C₁₋₄ alifático;
 R^c es hidrógeno, fluoro o $-OR^{5x}$;
 $30 R^8$ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
 cada R^p se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con $-OR^s$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;
- 35 cada R^{8p} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con $-OR^s$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, siempre que R^{8p} no sea $-OR^{5x}$ ni $-N(R^{4x})(R^{4y})$ cuando está ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo, y siempre que además cuando dos R^{8p} están unidos al mismo átomo de carbono, uno se debe seleccionar del grupo que consiste en fluoro, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ y C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ o $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; o dos R^{8p} en el mismo átomo de carbono juntos forman $=O$ o $=C(R^{5x})_2$;
- 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 heterociclico de 5 o 6 átomos, opcionalmente sustituido; o
- 45 R^{4x} y R^{4y} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclico 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;

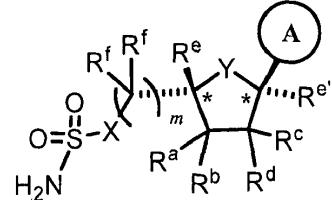
cada R^{5x} es independientemente hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o un C₆₋₁₀ arilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, opcionalmente sustituido;

5 s es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

10 Las definiciones de subgéneros para el anillo A y las variables X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f descritas para la fórmula (VII) también se aplican a la fórmula (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.

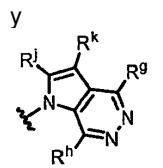
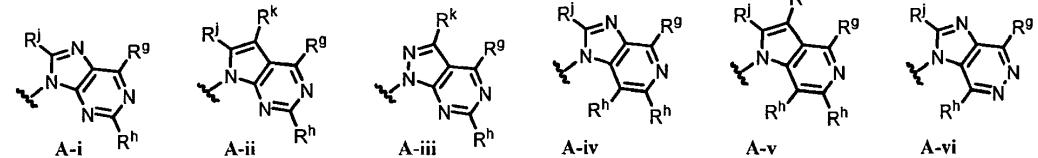
15 La fórmula general (I), según se hace referencia en la tabla 1 y la divulgación siguiente, es:



(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

15 las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica relativa; el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



A-vii

20 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)-;

R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH₃ y -CH₃; o R^a y R^c juntos forman un enlace;

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

R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y -OR⁵; o R^c y R^a juntos forman un enlace;

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

R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

35 R^{e'} es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

cada R^f es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;

40 R^g es hidrógeno, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OC(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵ o un alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;

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

Rⁱ 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;

R^m es hidrógeno, fluoro, -N(R⁴)₂ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;

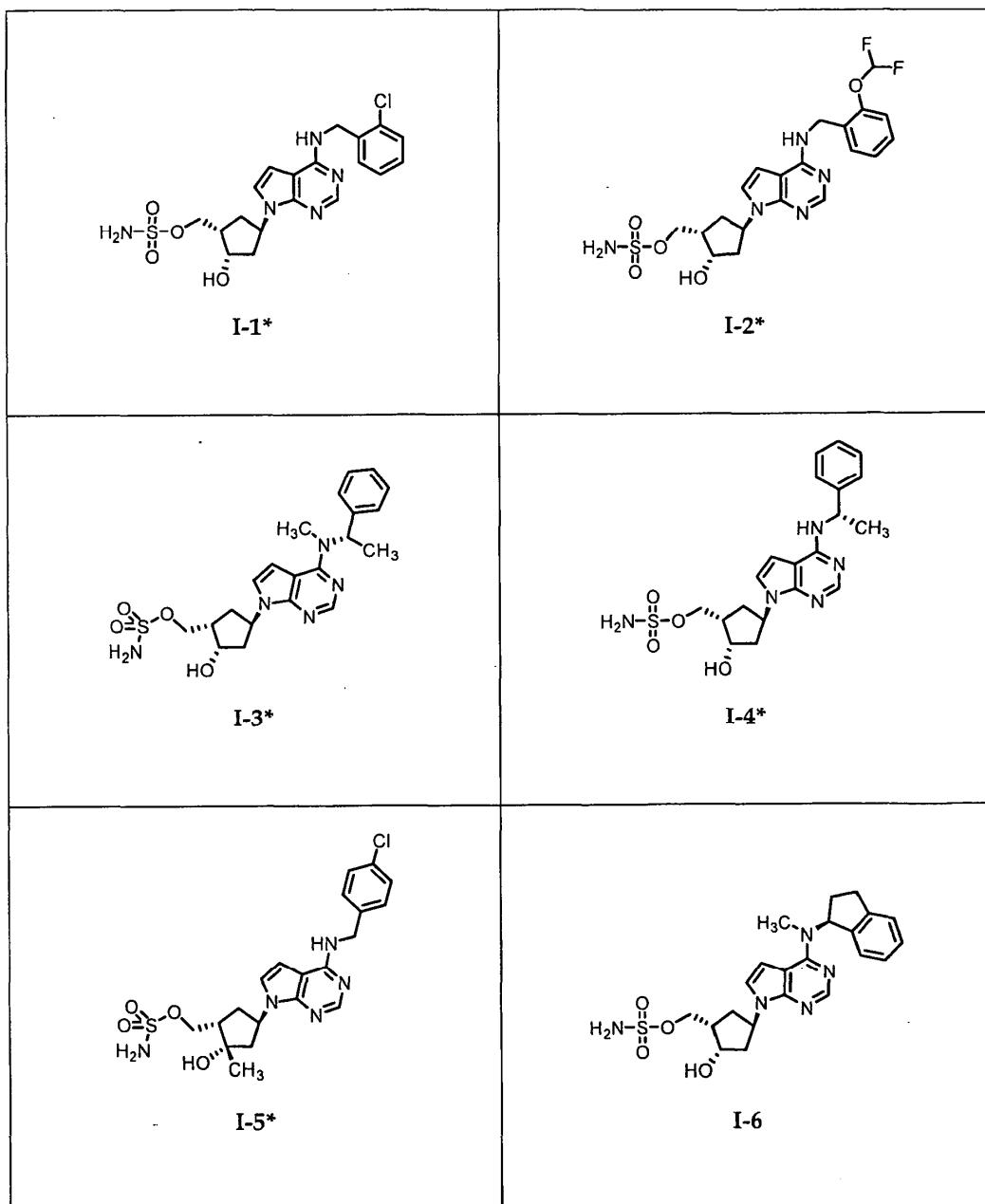
40 Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; o R^m y Rⁿ juntos forman =O o =C(R⁵)₂; cada R⁴ es independientemente hidrógeno un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico 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;

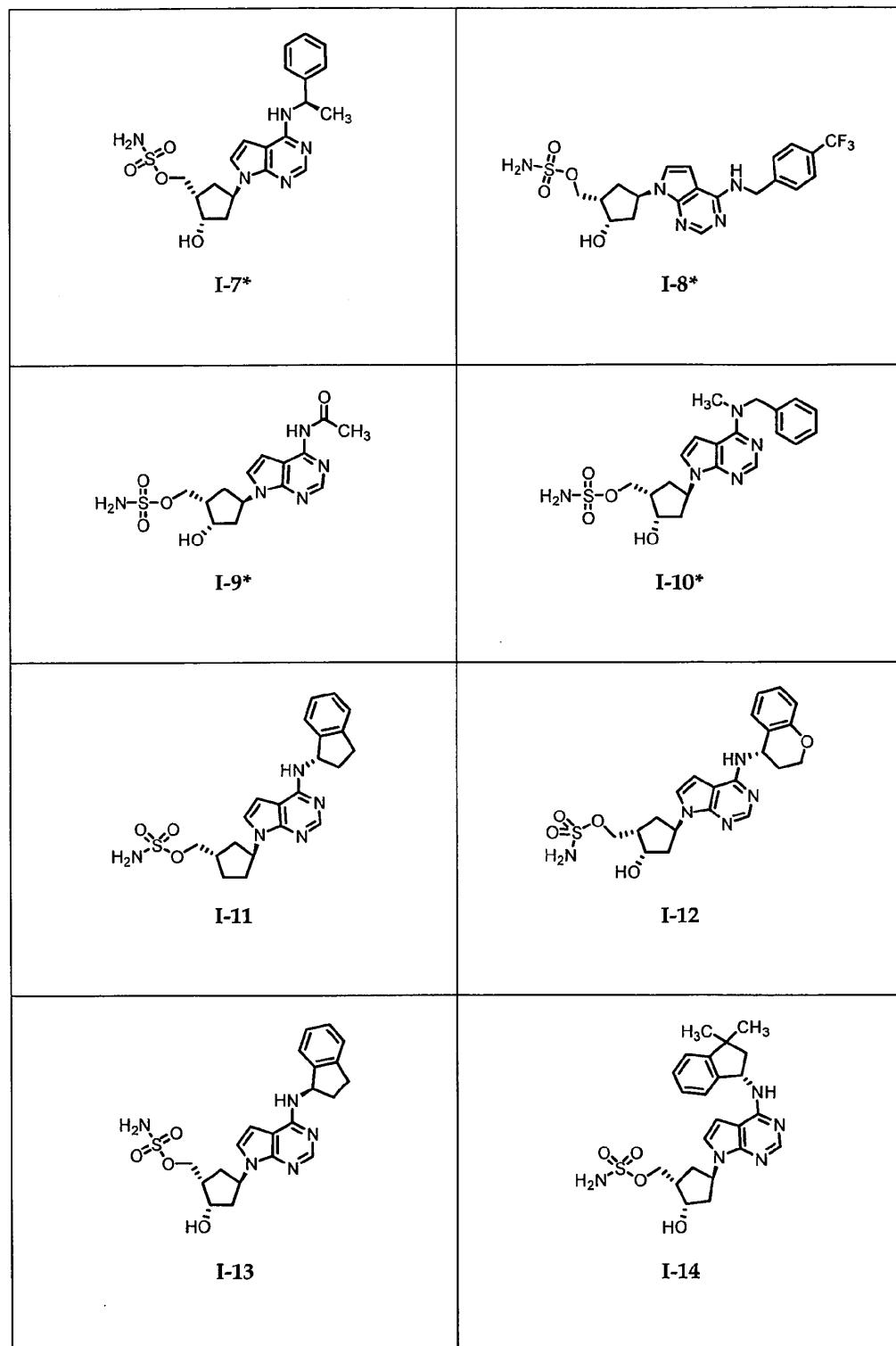
45 cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;

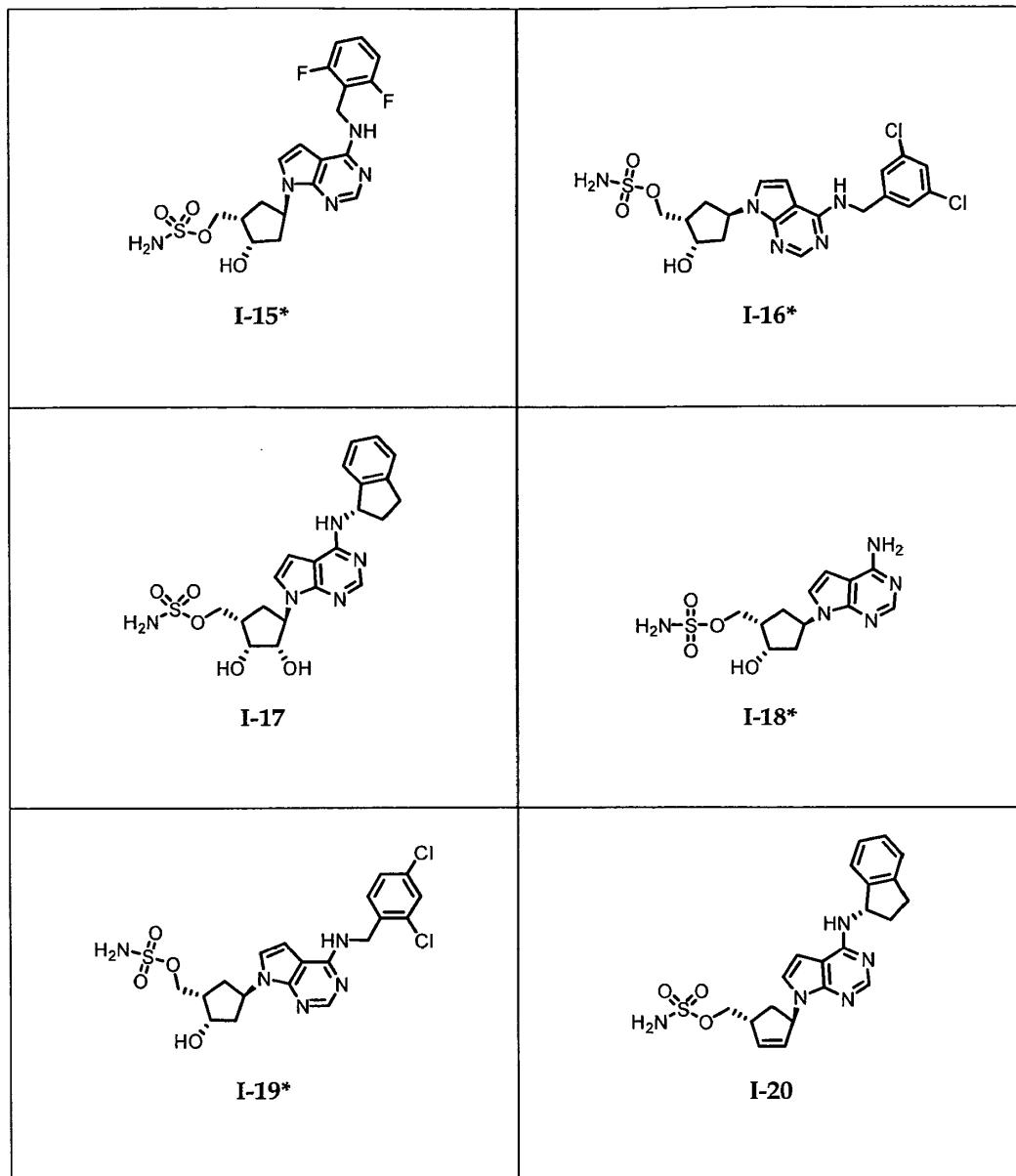
cada R⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; y m es 1, 2 o 3.

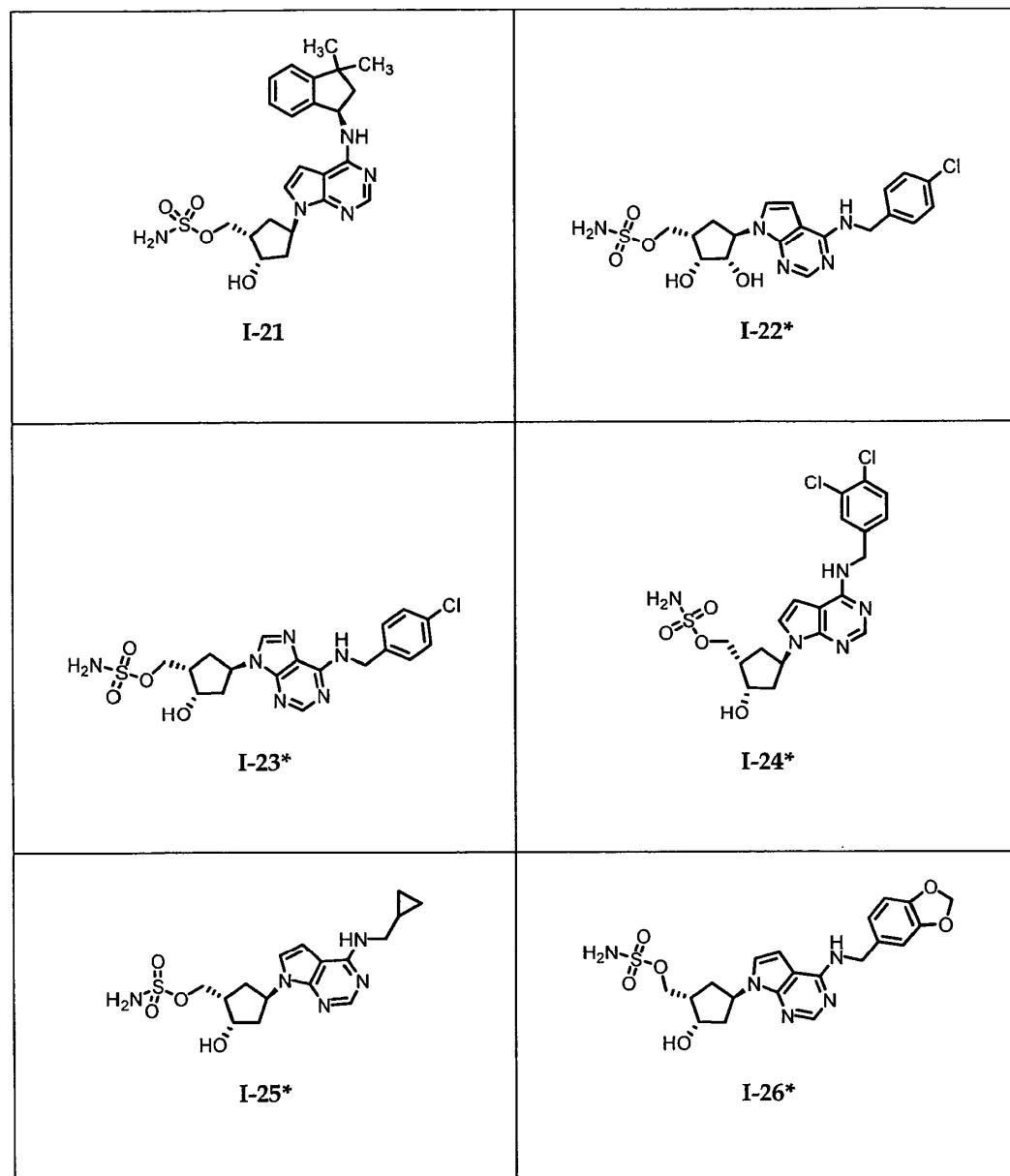
5 Los ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I) se muestran en la tabla 1. Los compuestos marcados con un * se proporcionan en la tabla 1 y la divulgación siguiente como referencia.

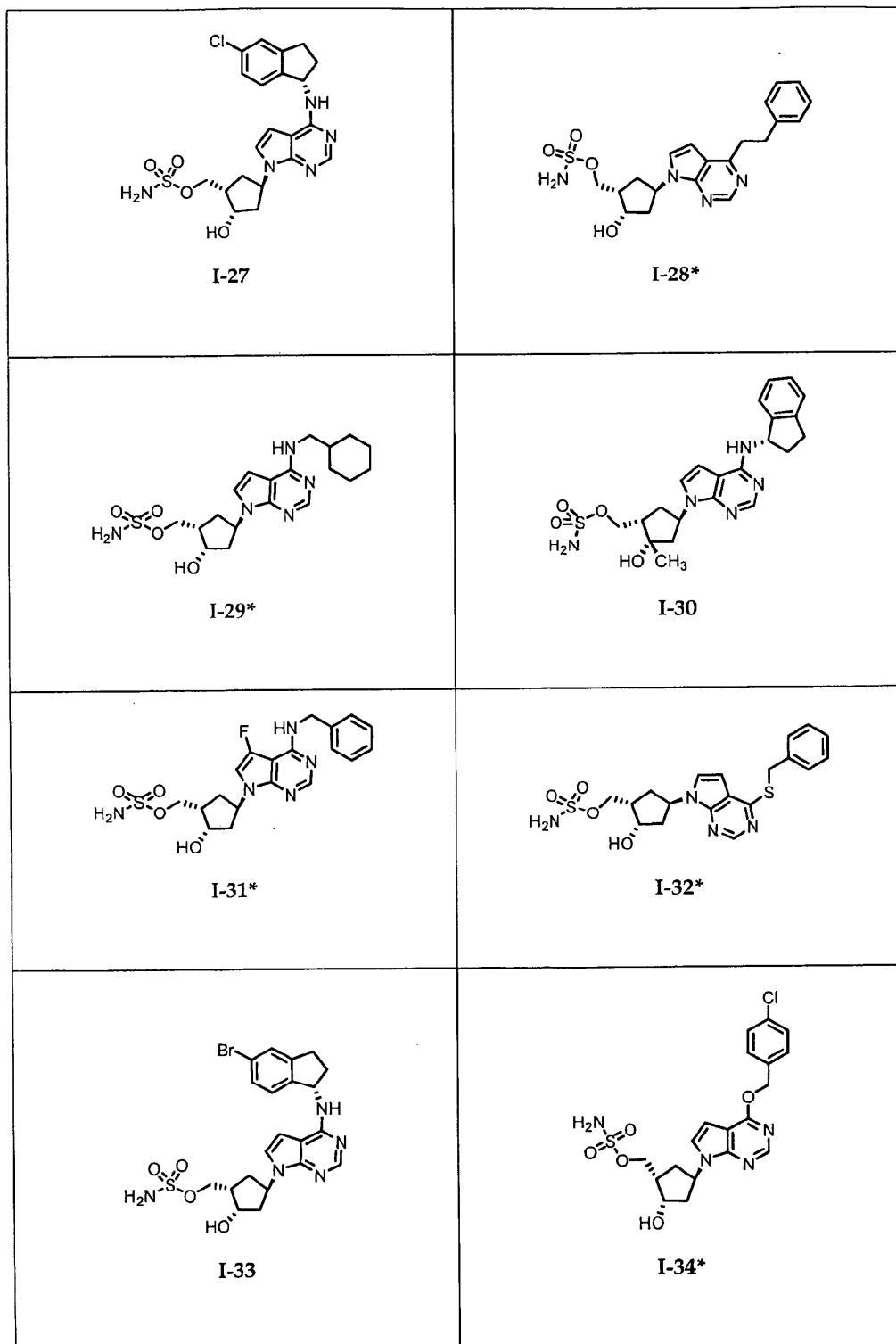
Tabla 1: Inhibidores de la enzima activadora E1

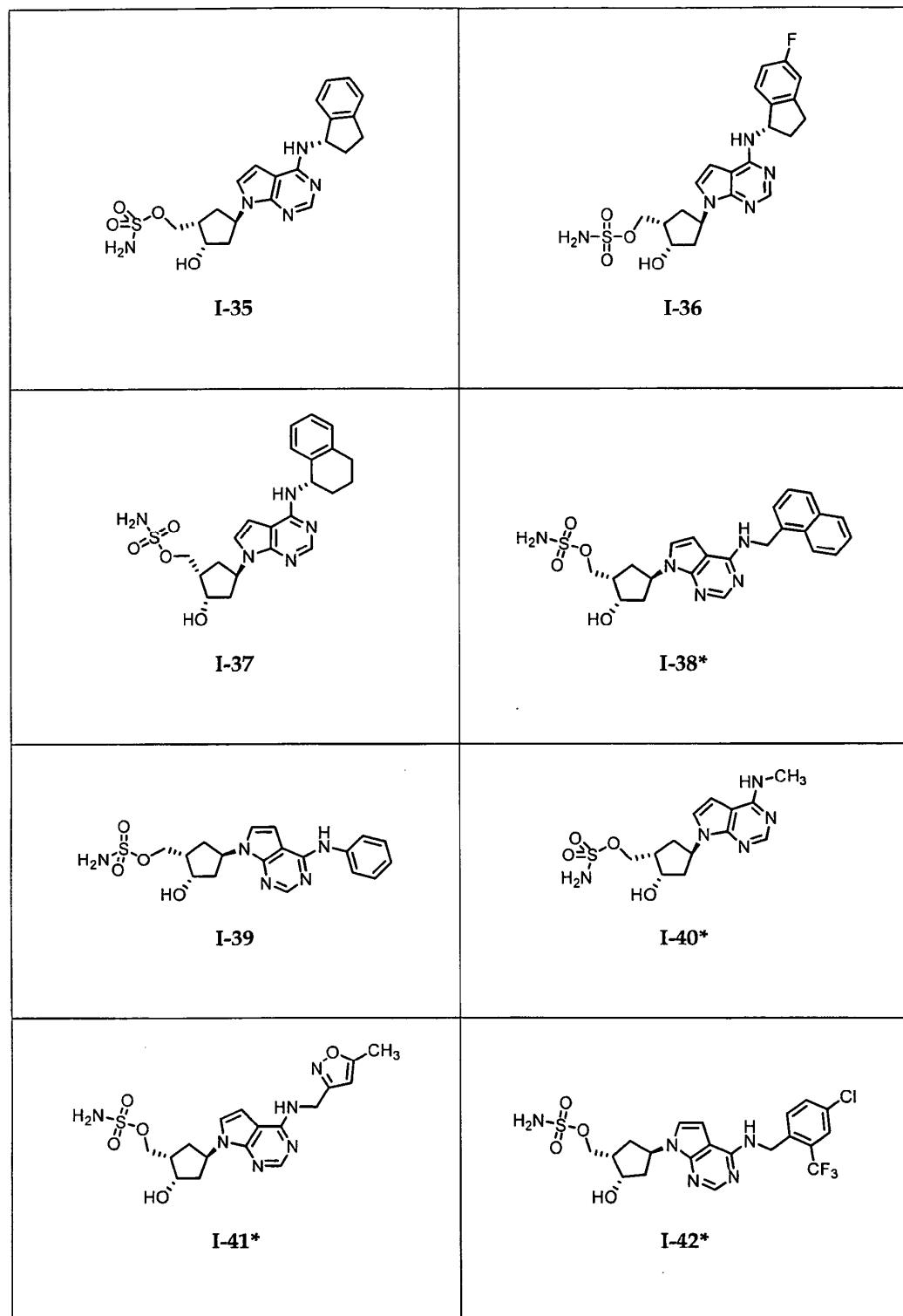


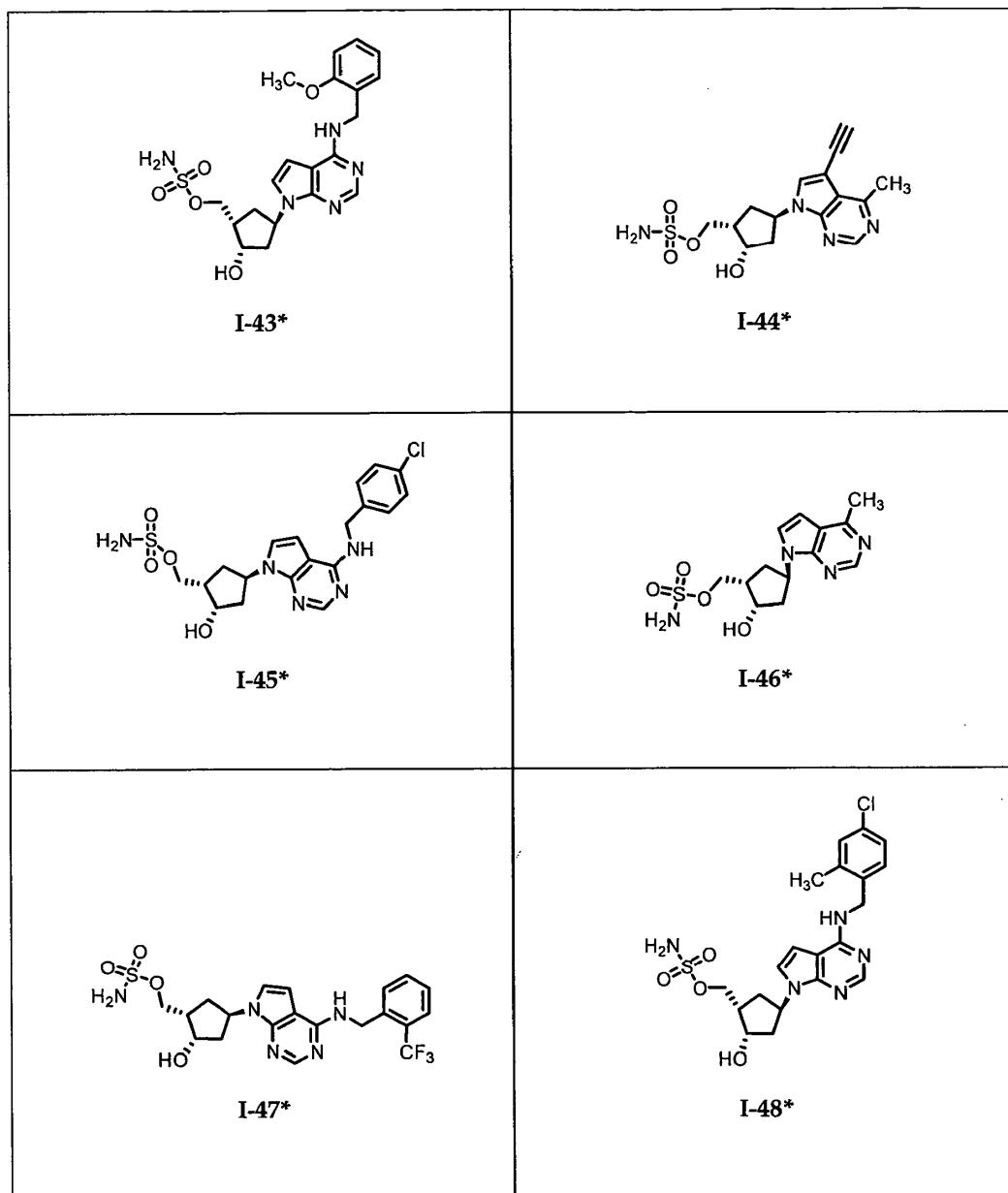


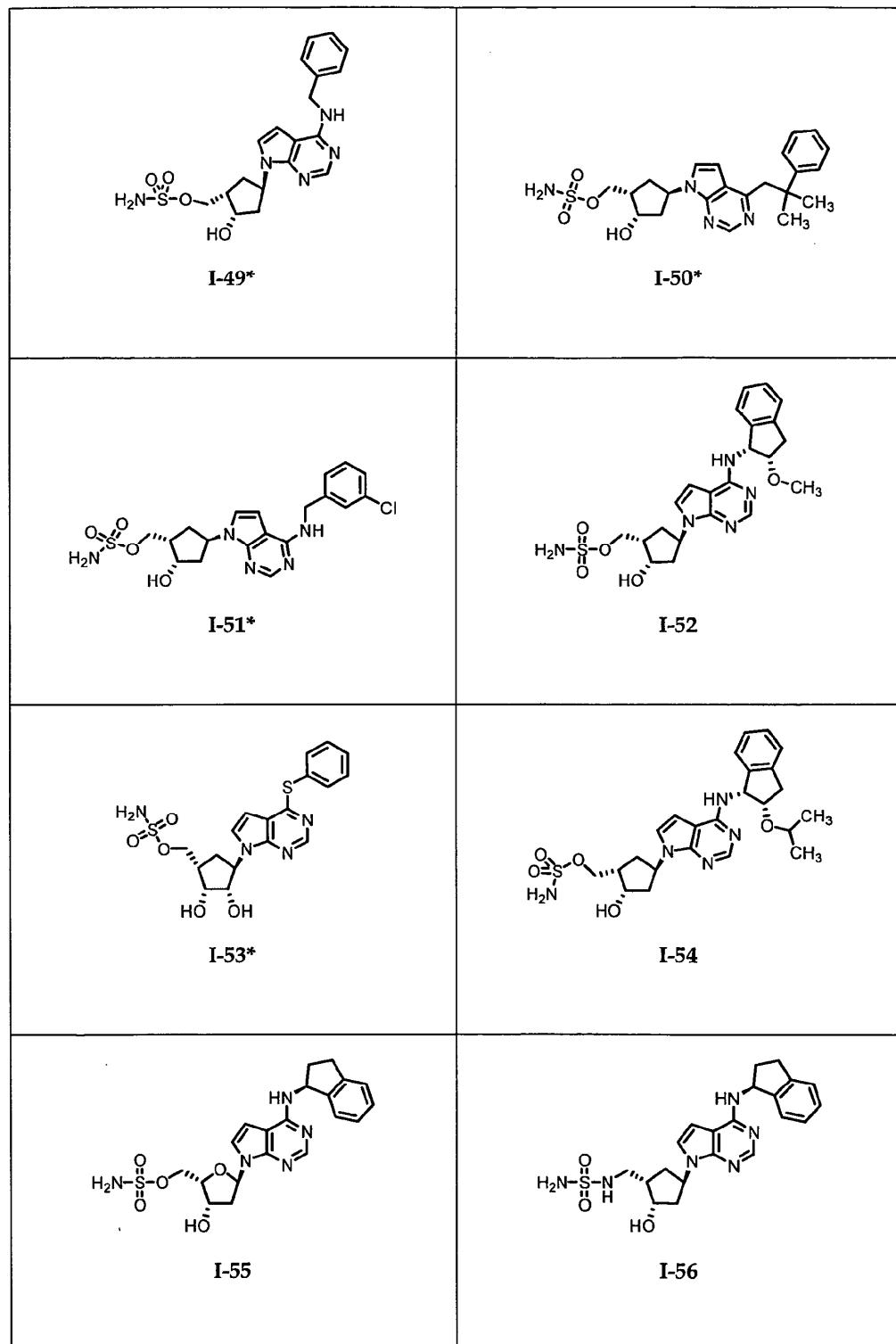


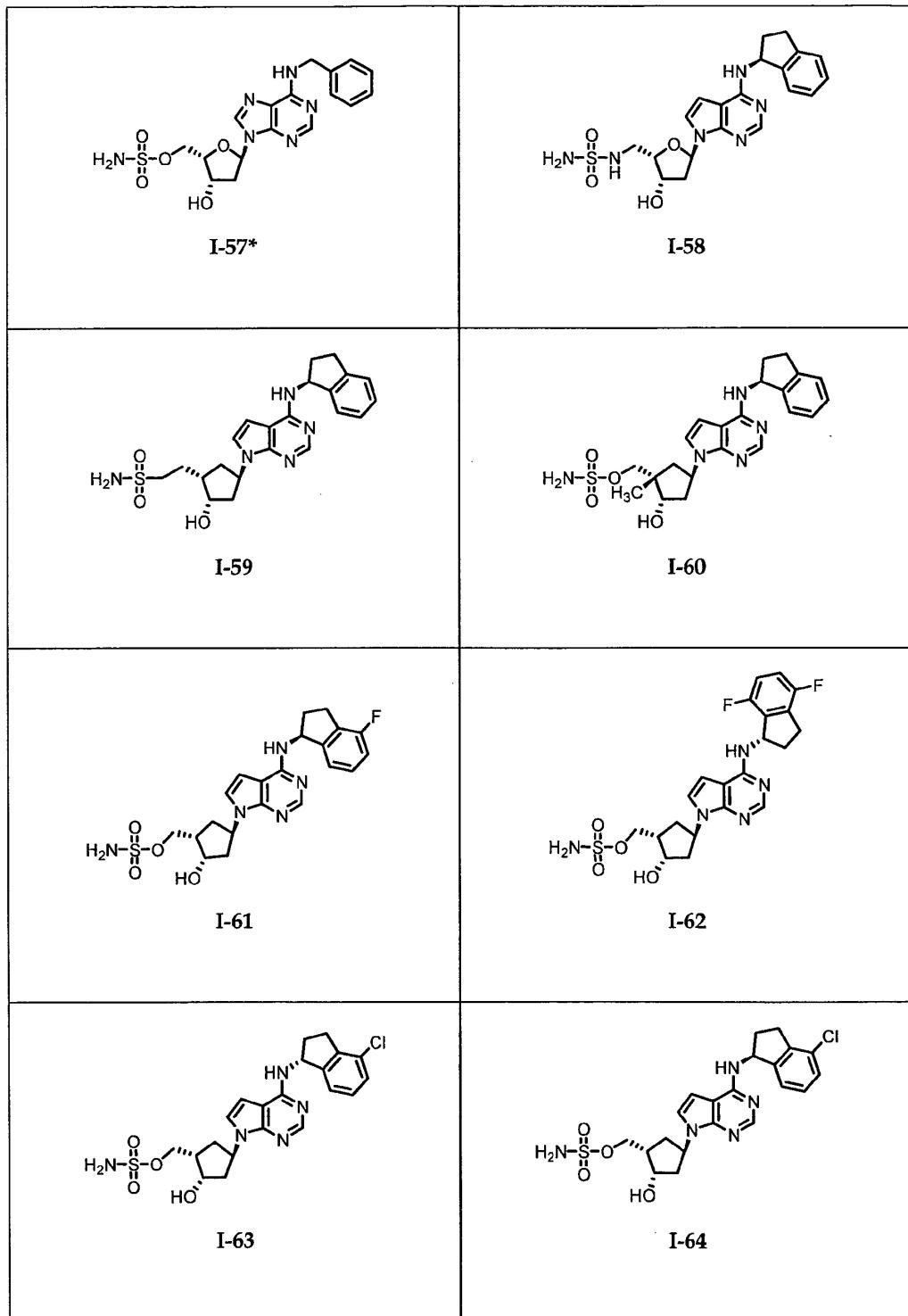


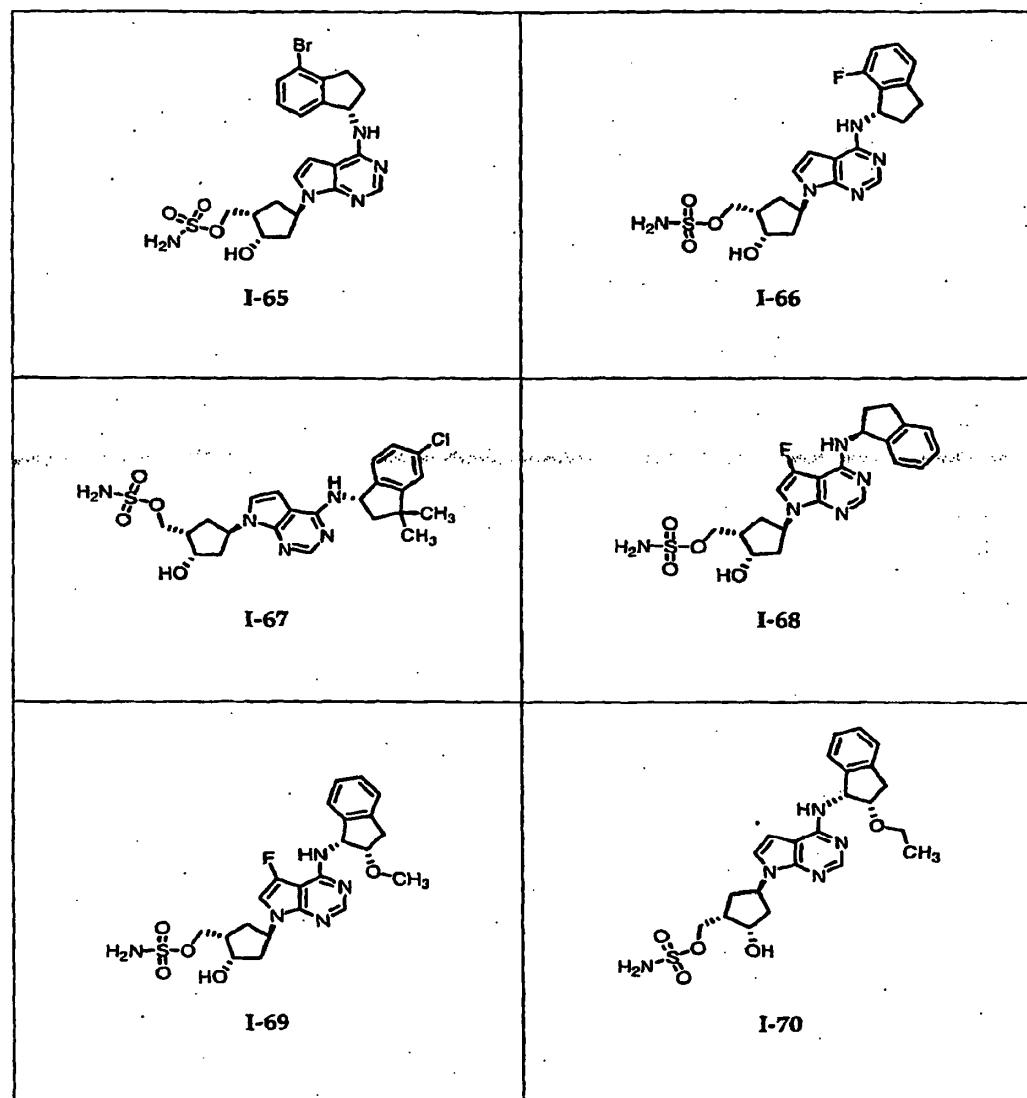


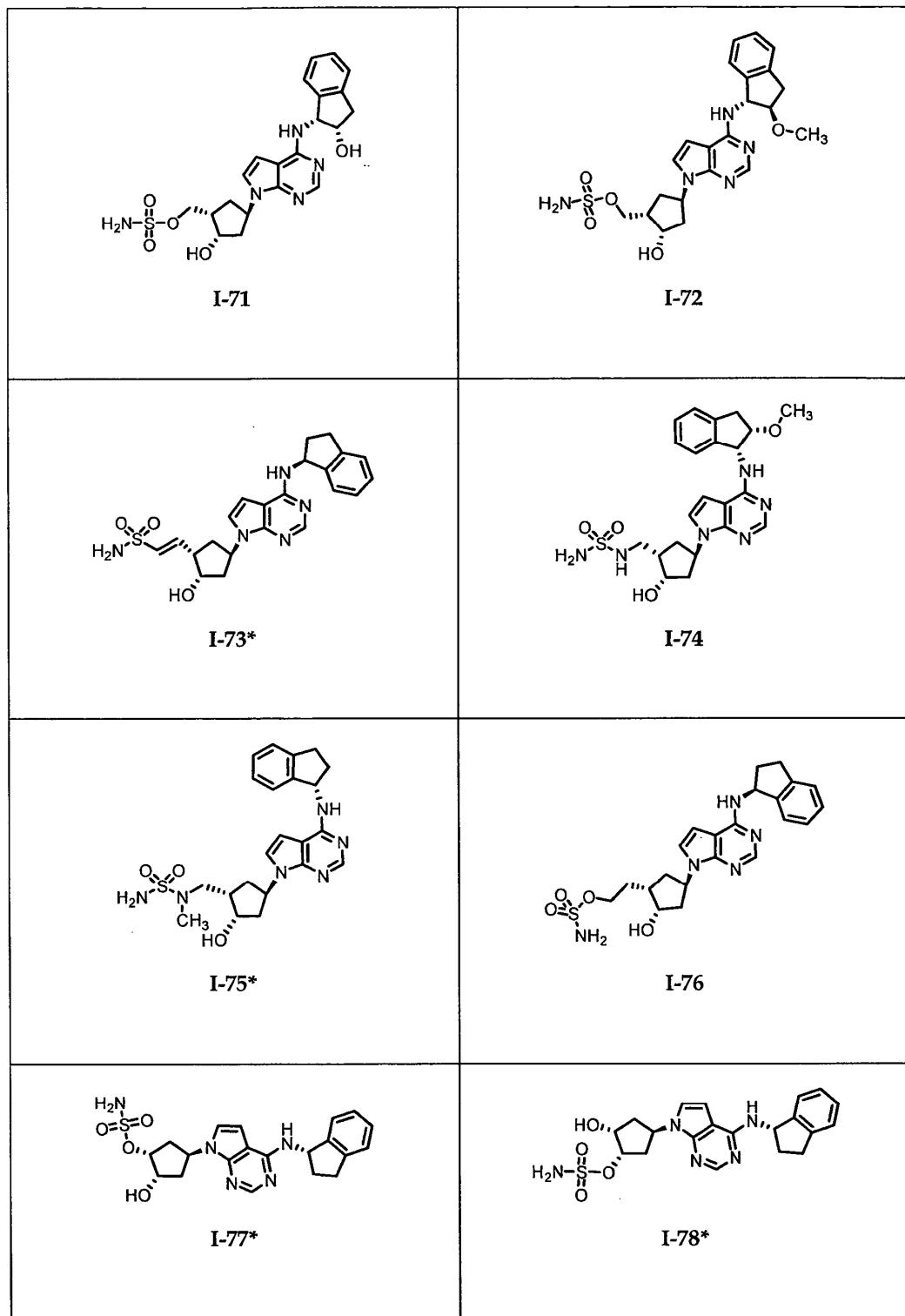


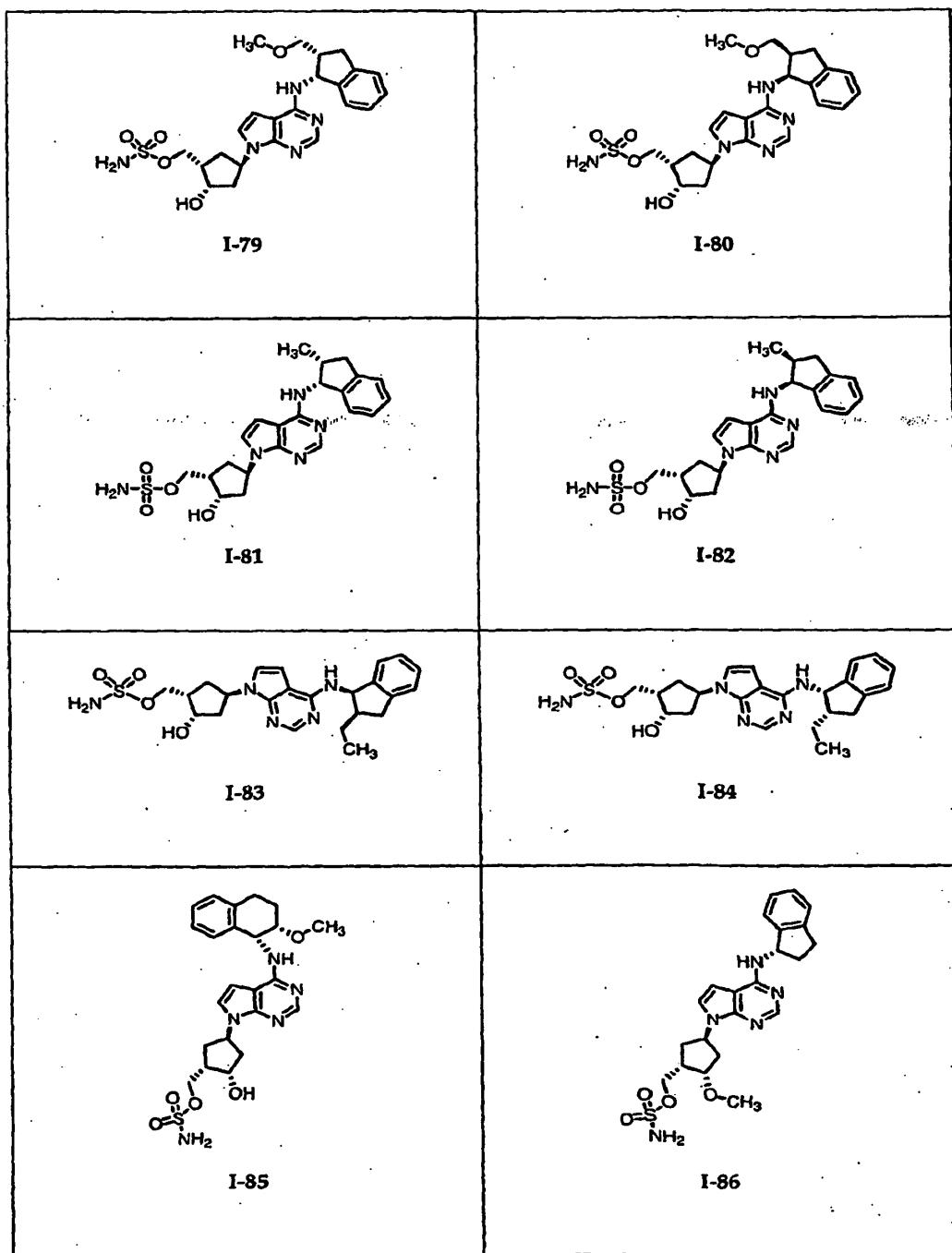












Los compuestos de la tabla 1 anterior también se pueden identificar mediante los nombres químicos siguientes:

	Nombre químico
I-1	sulfamato de hidroxiciclopentilmetilo ((1S,2S,4R)-4-4-[[[2-clorobencil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-
I-2	sulfamato de hidroxiciclopentilmetilo [(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(difluorometoxi)bencil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-
I-3	sulfamato de il)ciclopentilmetilo [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-
I-4	sulfamato de il)ciclopentilmetilo [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1S)-1-feniletil]amino}-7H-pirolo[2,3-d]pirimidin-7-

	Nombre químico
I-5	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo
I-6	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il(metil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo-[2,3 <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-7	sulfamato de [(1 <i>S,2S,4R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i>)-feniletil]amino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-8	sulfamato de [(1 <i>S,2S,4R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(4-(trifluorometil)bencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo-[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-9	sulfamato de {(1 <i>S,2S,4R</i>)-4-[4-(acetilamino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo
I-10	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(bencil(metil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-11	sulfamato de ((1 <i>S,3S</i>)-3-{4-[(1 <i>S</i>)-2-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo
I-12	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-{4-[(4 <i>S</i>)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -cromen-4-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-13	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-[4-[(1 <i>R</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo(2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-14	sulfamato de [(1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(1 <i>S</i>)-3,3-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-15	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-16	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-[4-[(3,5-diclorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-17	sulfamato de ((1 <i>S,2R,3S,4R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
I-18	sulfamato de [(1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-amino-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-19	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(2,4-diclorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-20	sulfamato de ((1 <i>R,4R</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-il)metilo
I-21	sulfamato de [(1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(1 <i>R</i>)-3,3-dietil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-22	sulfamato de ((1 <i>S,2R,3S,4R</i>)-[4-[(4-clorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
I-23	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-{6-[(4-clorobencil)amino]-9 <i>H</i> -purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-24	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(3,4-diclorobencil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-25	sulfamato de ((1 <i>S,2S</i>)- <i>R</i>)-4-[4-[(ciclopropilmetil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-26	sulfamato de ((1 <i>S,2S,9R</i>)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-27	sulfamato de [(1 <i>S,2S,4R</i>)-4-(4-[(1 <i>S</i>)-5-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino)-7 <i>H</i> -pirrolo-[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-28	sulfamato de {(1 <i>S,2S,4R</i>)-2-hidroxi-4-[4-(2-feniletil)-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metilo
I-29	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-[4-[(ciclohexilmetil)amino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-30	sulfamato de ((1 <i>S,2S,4R</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo
I-31	sulfamato de {(1 <i>S,2S,4R</i>)-4-[4-(bencilamino)-5-fluoro-7 <i>H</i> -pirrolo[2- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo

	Nombre químico
I-32	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-33	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-34	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-35	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-36	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-37	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1S)-1-2,3,4-tetrahidronaftalen-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)\}$ ciclopentil)metilo
I-38	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-[(1-naftilmethyl)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-39	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-40	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(methylamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-41	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)methyl]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-42	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-4-(4-[(4-cloro-2-(trifluorometil)bencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-43	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-[(2-metoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-44	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-4-(5-etinil-4-methyl-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-45	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-(4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-46	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-methyl-7H-pirrolo[2,1-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-47	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(2-trifluorometil)bencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-48	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-[(4-cloro-2-methylbencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-49	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilmamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-50	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-methyl-2-fenilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-51	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-[(3-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil\}$ metilo
I-52	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxy-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-53	sulfamato de $\{[(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-54	sulfamato de $\{[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-isopropoxy-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}$ ciclopentil)metilo
I-55	sulfamato de $\{[(2S,3S,5R)-5-4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il\}$ metilo
I-56	$N-[(1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]$ metil)sulfamida
I-57	sulfamato de $\{[(2S,3S,5R)-5-6-(bencilmamino)-9H-purin-9-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il\}$ metilo
I-58	$N-[(2S,3S,5R)-5-4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il]$ metil)sulfamida
I-59	2- $[(1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]$ etanosulfonamida
I-60	sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxi-1-methylcyclopentil\}$ metilo

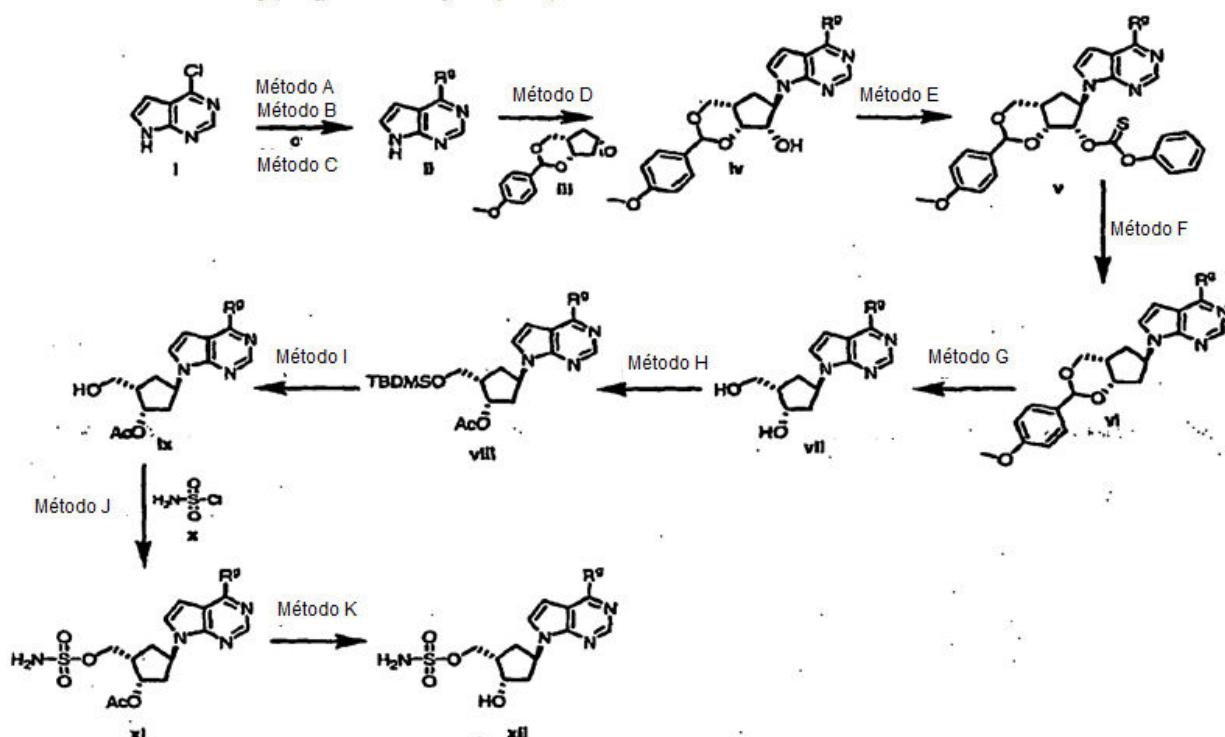
	Nombre químico
I-61	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>S</i>)-4-fluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-62	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>S</i>)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-63	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>R</i>)-4-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-64	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>S</i>)-4-cloro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-65	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>S</i>)-4-bromo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-66	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-{[(1 <i>S</i>)-7-fluoro-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-67	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-[(1 <i>S</i>)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-68	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-5-fluoro-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-69	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(5-fluoro-4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-70	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-2,3-dihidro-inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-71	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-72	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-2-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-73	(<i>E</i>)2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-[4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)etilenosulfonamida (ejemplo de referencia)
I-74	<i>N</i> -{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil)sulfamida
I-75	<i>N</i> -{[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metil)- <i>N</i> -metilsulfamida (ejemplo de referencia)
I-76	sulfamato de 2-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-[(1 <i>S</i>)-2,3dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)etilo
I-77	sulfamato de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-{4-(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo (ejemplo de referencia)
I-78	sulfamato de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-{4-[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo (ejemplo de referencia)
I-79	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-80	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-81	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-82	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-metil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo
I-83	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-84	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-etil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-85	sulfamato de [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-hidroxi-4-(4-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo

	Nombre químico
I-86	sulfamato de ((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-{[(1 <i>S</i>)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-7-il}-2-metoxiciclopentil)metilo

Metodología de síntesis general

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos por los técnicos con experiencia en el área y/o por referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos de síntesis siguientes. Las rutas de síntesis de ejemplo se muestran en los esquemas 1-10 a continuación, y en los ejemplos.

Esquema 1: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-metoxiciclopentil)metilo 4-sustituidos



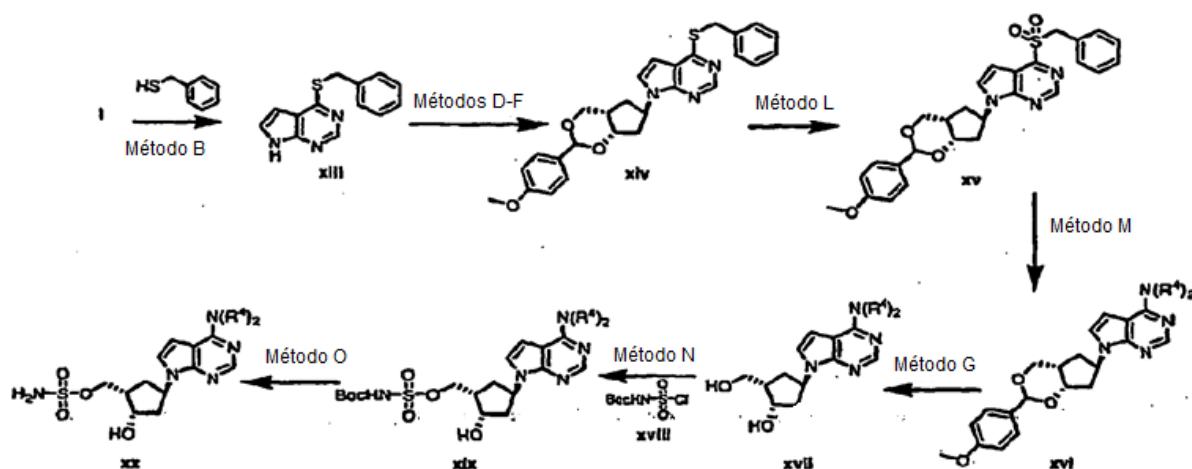
- 10 El esquema 1 anterior muestra una ruta general para preparar compuestos de fórmula (I), en los que el anillo A tiene la fórmula A-ii. Los técnicos con experiencia en el área reconocerán que los compuestos de fórmula (I) en los que el anillo A es diferente de A-ii se pueden preparar por la misma ruta general, comenzando con los materiales de partida apropiados análogos a i.
- 15 Los métodos para la síntesis de pirrolopirimidinas sustituidas con cloro como la fórmula i son conocidos (P. Reigan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5247-5250; J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1633-1639). Como se muestra en el esquema 1, la conversión de los compuestos de fórmula i a pirrolopirimidinas sustituidas se lleva a cabo acoplándolas con las aminas o mercaptanos adecuadamente sustituidos (véase Pathak, A.K.; Pathak, V.; Seitz, L.E.; Suling, W.J.; Reynolds, R.C., J. Med. Chem. 2004, 47, 273-276) a temperatura elevada en solventes próticos, como butanol o isopropanol, usando una base adecuada como DIPEA o Et₃N (Método A). Alternativamente, las pirrolopirimidinas I se pueden acoplar con un alcohol adecuadamente sustituido en H₂O en presencia de una base, como KOH, a temperaturas de refluxo. (Método B). Los compuestos de fórmula i también se pueden tratar con reactivos de Grignard en presencia de acetilacetona férrica en THF (Método C) para proporcionar pirrolopirimidinas sustituidas en el carbono. Los compuestos iv se preparan a partir de ii mediante la apertura del epóxido iii con una base adecuada como NaH, LiHMDS, o carbonato de cesio, a temperaturas elevadas en DMF (Método D).
- 20 Para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en los que R^c y R^d son cada uno hidrógeno, la desoxigenación se puede efectuar en esta etapa. Por lo tanto, la alquilación de los compuestos de fórmula iv para proporcionar xantatos v se lleva a cabo mediante tratamiento con tionocarbonato de clorofenilo y una base adecuada como DMAP, en DCM (Método E). La desoxigenación de los compuestos de fórmula v se logra mediante tratamiento con
- 25

- 30 Para la preparación de los compuestos de fórmula (I), en los que R^c y R^d son cada uno hidrógeno, la desoxigenación se puede efectuar en esta etapa. Por lo tanto, la alquilación de los compuestos de fórmula iv para proporcionar xantatos v se lleva a cabo mediante tratamiento con tionocarbonato de clorofenilo y una base adecuada como DMAP, en DCM (Método E). La desoxigenación de los compuestos de fórmula v se logra mediante tratamiento con

una fuente radical como Bu_3SnH , y un iniciador radical como AIBN, en tolueno a refluro (Método F). La desprotección subsiguiente con un ácido acuoso como AcOH (Método G), proporciona compuestos de fórmula vii.

- 5 El alcohol primario de los dioles de fórmula vii se protege selectivamente, por ej., con un grupo protector silílico voluminoso como TBDMS. El tratamiento subsiguiente con anhídrido acético produce los alcoholes protegidos de fórmula viii (Método H). La desprotección selectiva del alcohol primario usando un reactivo de fluoruro, como fluorhidrato de piridina, en un solvente básico, como piridina, proporciona compuestos de fórmula ix (Método I). El tratamiento posterior con clorosulfonamida x recién preparada, produce los penúltimos sulfamatos xi (Método J). La eliminación del acetato mediante tratamiento con una base como amoniaco en MeOH según el método K, produce los compuestos de fórmula xii.
- 10

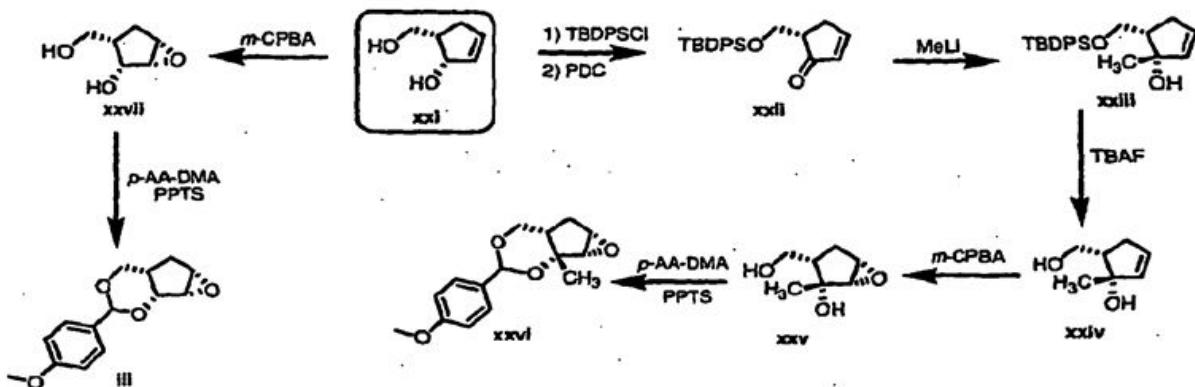
Esquema 2: Ruta alternativa para la síntesis de sulfamatos de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-*N*-sustituidos



- 15 Los compuestos de fórmula (i), en los que R^9 es $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ se pueden preparar mediante un procedimiento alternativo en el cual un producto intermedio de una etapa posterior que incorpora un grupo saliente como una sulfona, es desplazado directamente por una amina sustituida. Como se muestra en el esquema 2, el tratamiento de compuestos de fórmula i con bencilmercaptano en las condiciones descritas en el método B proporciona bencilsulfanil pirrolopirimidinas de fórmula xiii. El tratamiento subsiguiente con las condiciones esquematizadas en los métodos D-F produce compuestos de fórmula xiv. Los compuestos xiv se hacen reaccionar con un oxidante como *mc*-CPBA en DCM, en presencia de una base como bicarbonato de sodio, para proporcionar sulfonas de fórmula xv (Método L).
- 20

- 25 Los compuestos de fórmula xvi se sintetizan después mediante tratamiento de xv con una amina adecuadamente sustituida usando una base como DIPEA, en un solvente prótico con alto punto de ebullición como EtOH , a temperaturas elevadas (Método M) similar a los procedimientos de la bibliografía (Lin, X.; Robins, M.J., *Organic Left.* 2000, 2, 3497-3499). La eliminación del grupo protector se lleva a cabo de manera análoga a la descrita en el esquema 1, usando el procedimiento descrito en el método G, para dar dioles de fórmula xvii. Los métodos para la síntesis de clorosulfonilcarbamato de *tert*-butilo xviii son conocidos (Hirayama et al., *Biorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1509-1523), y este reactivo se hace reaccionar selectivamente con el alcohol primario usando una base obstaculizada, como 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, en un solvente como AcCN , para producir Boc sulfamatos de fórmula xix (Método N). La desprotección con TFA según el método O produce los compuestos de fórmula xx. La conversión de compuestos xv a xvi tiene la ventaja potencial de que se pueden obtener mediante síntesis bibliográfica en fase solución.
- 30

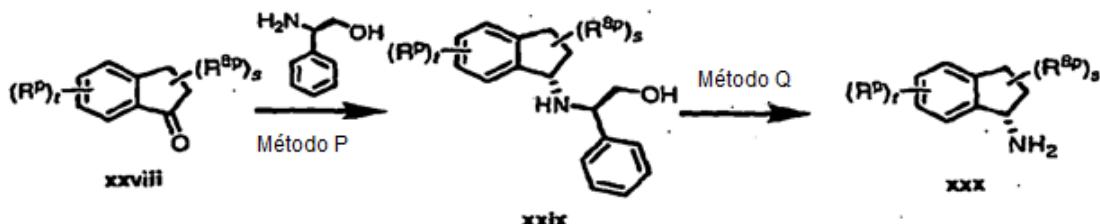
Esquema 3: Síntesis de epóxidos sustituidos



Los métodos para la síntesis de los productos intermedios alqueno diol xxi son conocidos (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2002, 21, 65-72). Luego del tratamiento con m-CPBA, el diol xxi se convierte en el epoxi diol xxvii.

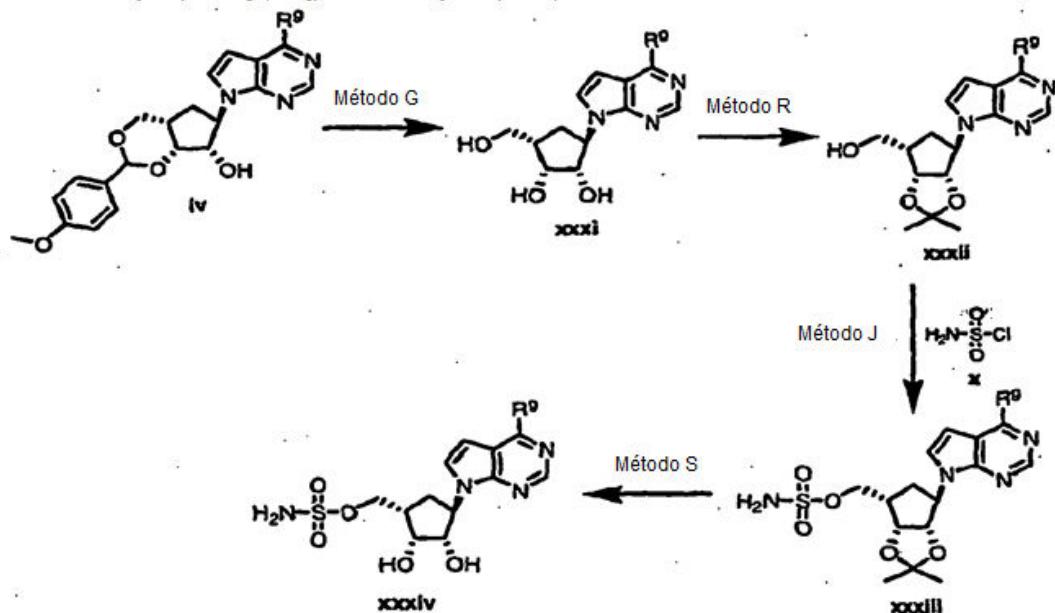
- 5 La protección subsiguiente del diol usando p-anisaldehído dimetil acetal proporciona el epóxido iii. Alternativamente, la protección con TBDPS del alcohol primario de xxi seguida de la oxidación con PDC da la cetona α,β -insaturada xxii. La adición de MeLi a la cetona en Et_2O proporciona el alcohol terciario xxiii y el tratamiento con TBAF en THF proporciona el diol xxiv. La epoxidación y la protección del diol producen el epóxido sustituido protegido xxvi.

Esquema 4: Ruta general para la síntesis de aminoindanos sustituidos



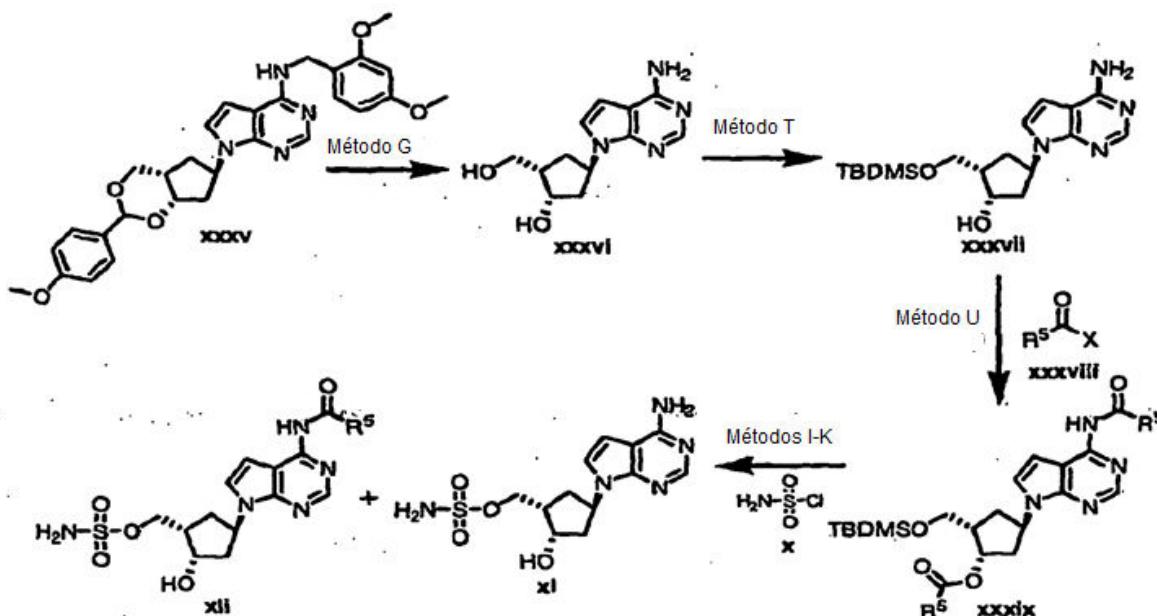
- 10 Los aminoindanos utilizados para la preparación de los compuestos 4-aminoindanilo de fórmula xxx o bien se obtienen de fuentes comerciales o se preparan a través de los métodos bibliográficos resaltados en el esquema 4. Las indanonas adecuadamente sustituidas de fórmula xxviii se tratan con (*R*)-2-amino-2-feniletanol para proporcionar el producto intermedio imina deseado. La reacción subsiguiente con un reductor adecuado como borohidruro de sodio en presencia de AcOH, da los aminoalcoholes de fórmula xxix (Método P). El tratamiento con tetraacetato de plomo seguido de HCl a refljo, da los aminoindanos de fórmula xxx (Método Q). Un técnico con experiencia en el área comprenderá que el uso de (*S*)-2-amino-2-feniletanol en el método P se puede usar para producir el enantiómero opuesto del indiano xxx.
- 15 el enantiómero del indiano xxx.

Esquema 5: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-sustituidos

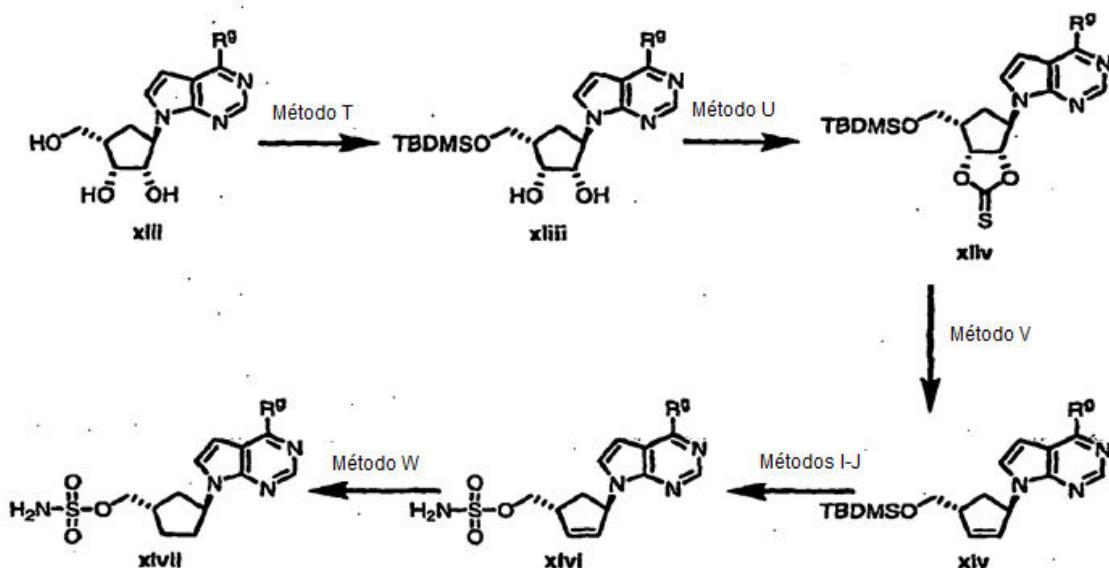


Los compuestos de fórmula (I), en los que R^6 es $-OR^5$ se pueden preparar como se describe en el esquema 5. Por lo tanto, los compuestos de fórmula iv, preparados según el esquema 1, se convierten directamente en trioles de fórmula xxxi (Método G). La protección de los dos alcoholes secundarios con 2,2-dimetoxipropano y un catalizador ácido como *p*-TSA monohidratado en acetona produce isopropilidenos xxxii (Método R). La reacción posterior con clorosulfonamida x por el método J, como se describe en el esquema 1, produce sulfamatos de fórmula xxxiii. La eliminación del isopropilideno usando un ácido como TFA, en presencia de agua produce compuestos de fórmula xxxiv (II-C), de conformidad con el método S. Alternativamente, el triol xxxi se puede sulfamoilar selectivamente en el hidroxilo primario y desproteger como se describe en el esquema 2, métodos N-O para dar los compuestos de fórmula xxxiv.

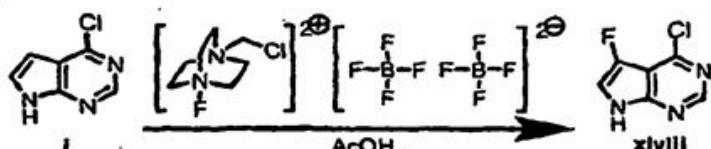
Esquema 6: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo 4-amino y 4-acilamino sustituidos



Los compuestos de fórmula xxxv se preparan por los métodos descritos en el esquema 1. El tratamiento de bencilaminas xxxv con un ácido acuoso como AcOH, produce aminas xxxvi (Método G). La protección selectiva del alcohol primario usando TBDMSCl y una base adecuada como imidazol en DMF, da compuestos de fórmula xxxvii (Método T). Se realiza una bis-acilación mediante tratamiento con un reactivo acilante adecuadamente sustituido de fórmula xxxviii ($X = Cl, OH, -OC(O)R^5$) y una base adecuada como piridina, para producir compuestos de fórmula xxxix (Método U). Someter los compuestos xxxix a las condiciones descritas en los métodos I-K produce tanto los análogos totalmente desprotegidos xi como las amidas xlii.

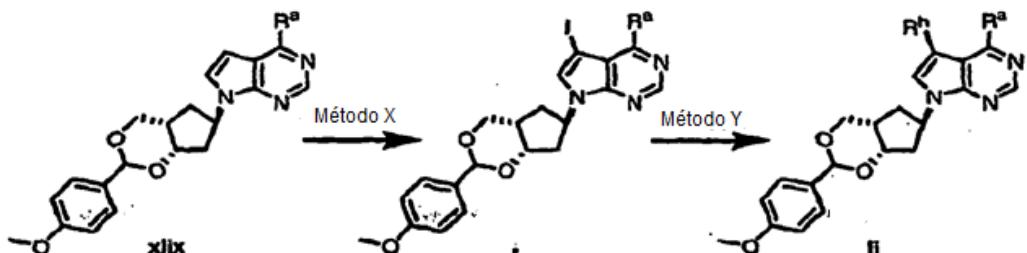
Esquema 7: Ruta general para la síntesis de sulfamatos de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-(7*H*-pirrol-1-il)ciclopentil)metilo 4-sustituidos[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil)metilo 4-sustituidos

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^a y R^c juntos forman un enlace, y los compuestos de fórmula (I) en los que cada uno de R^a - R^d es hidrógeno, se pueden preparar como se describe en el esquema 7. Los trioles de fórmula xlvi se preparan siguiendo el procedimiento del esquema 5. El alcohol primario se protege selectivamente para dar los dioles de fórmula xlvi (Método T), los cuales son alquilados después por un 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un solvente adecuado, como DMF, para dar dioxol-tionas xlvi (Método U). El tratamiento con 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina en un solvente adecuado como THF, produce alquenos de fórmula xlvi (Método V), que se exponen a las condiciones descritas en los métodos I-J para producir sulfamatos xlvi. La hidrogenación en atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador, como paladio sobre carbón en EtOAc da sulfamatos saturados de fórmula xlvi (Método W).

Esquema 8: Síntesis de 5-fluoro pirrolo[2,3-*d*]pirimidinas

Los compuestos de fórmula (I) en los que R^k no es hidrógeno se preparan como se describe en los esquemas 8-9. La conversión de I en fluoro cloro pirrolopirimidina xviii se realiza mediante tratamiento con Selectfluor™ (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabaciclo[2.2.2]octano) y AcOH en AcCN. El compuesto xviii se sustituye después con los sustituyentes adecuados de acuerdo con los métodos A-C y se lleva hasta los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el esquema 1.

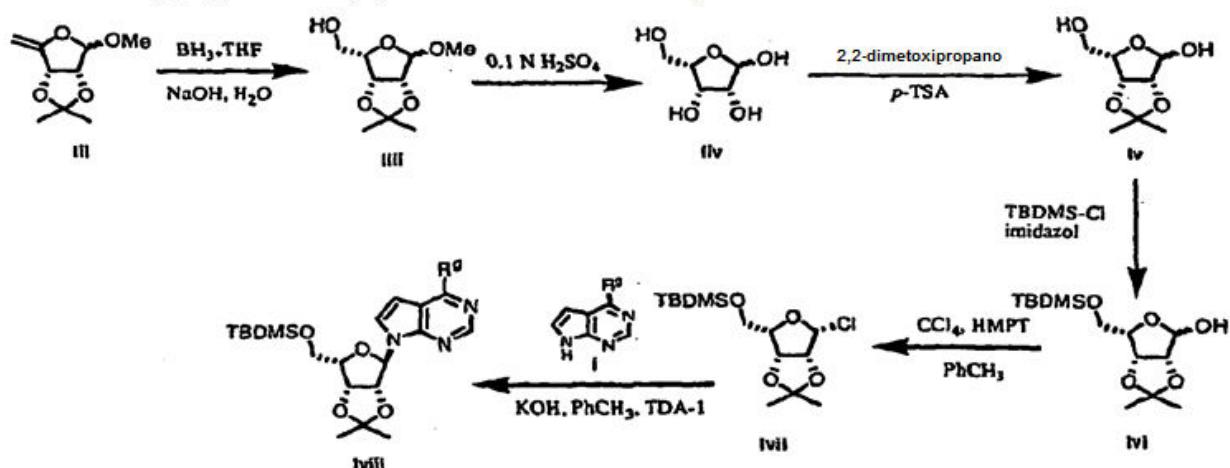
Esquema 9: Ruta alternativa para la síntesis de sulfamatos de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo 4,5-disustituidos



Los compuestos de fórmula xlix se preparan como se muestra en el esquema 1, y se convierten en yoduro 1 mediante tratamiento con NIS (Método X). El yoduro 1 se puede convertir en compuesto de fórmula li usando diversas condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio como el acoplamiento de Sonagashira (Cul, PdC₄(PPh₃)₂, DIPEA, R'C≡CH, Método Y). Siguiendo los métodos que se muestran en el esquema 1, los compuestos de fórmula li se convierten en los compuestos finales de fórmula (i).

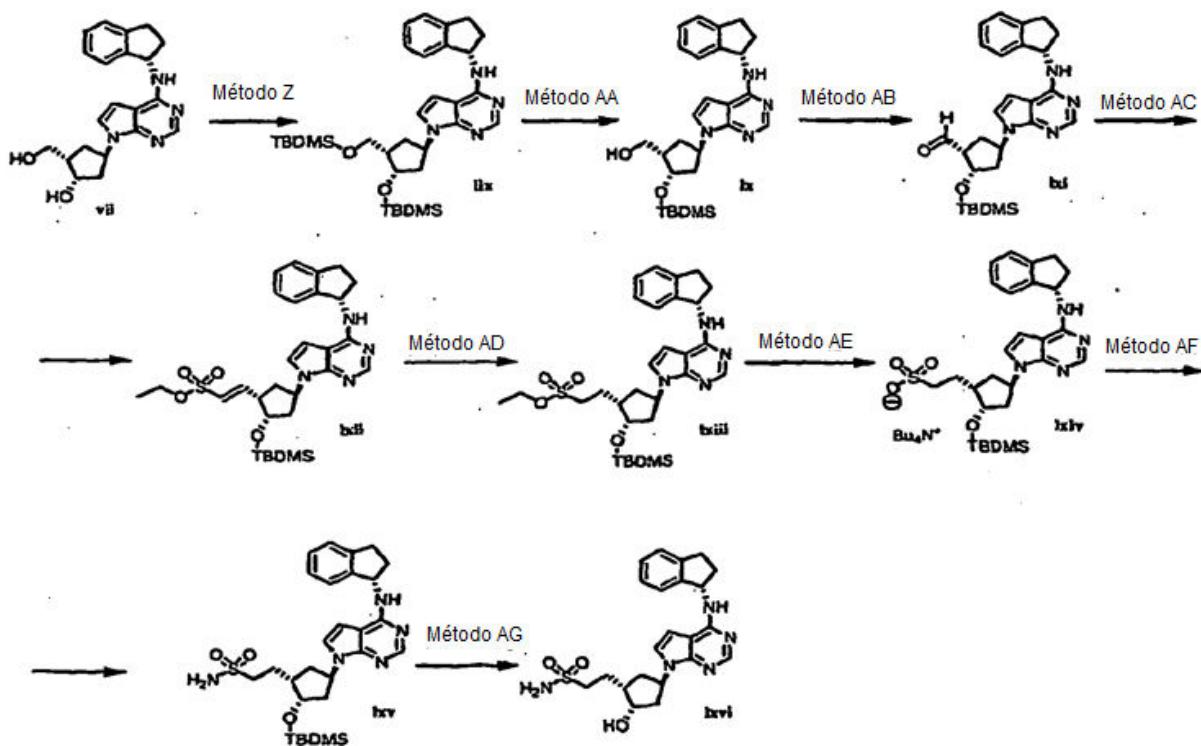
Esquema 10: Síntesis de sulfamatos de ((2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-(alquilamino)-7*H*-pirrolo

[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo



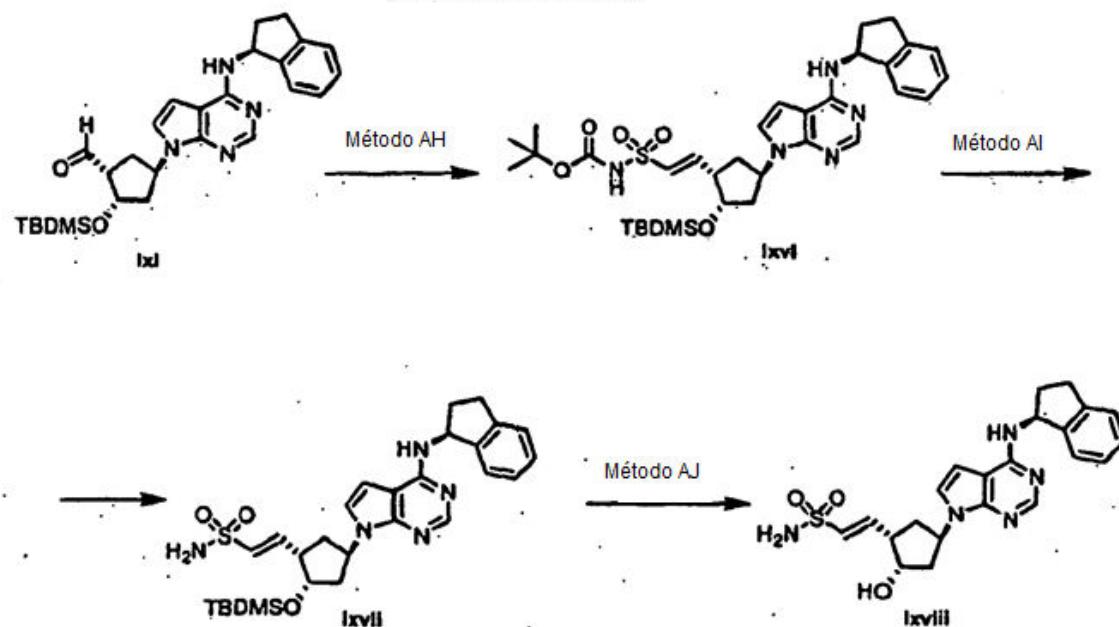
10 Los compuestos de fórmula (i) en los que Y es -O- se pueden preparar a partir de los compuestos lviii. La síntesis de los compuestos de fórmula lviii se da a conocer en la bibliografía (Ugarkar, B.G.; Castellino, A.J.; DaRe; J.S.; Ramirez-Weinhouse, M.; Kopcho, J.J.; Rosengren, S.; Erion, M.D., J. Med. Chem., 2003, 46, 4750-4760), y se describe en el esquema 10. Los métodos para convertir D-ribosa en lii son conocidos (Inokawa, S.; Kitagawa, H.; Seo, K.; Yoshida, H.; Ogata, T., Carbohydr. Hydr. Res., 1973, 30, 127-132). La hidroboración-oxidación usando complejo de borano-THF produce liii, que es universalmente desprotegido usando ácido sulfúrico. El tetraol liv se protege usando 2,2-dimetoxipropano y la subsiguiente protección del alcohol primario usando TBDMS-Cl da el alcohol lvii. La clorinación selectiva usando CCl₄ y HMPT en tolueno produce el enantiómero individual lvii. La glucosilación usando compuestos de fórmula i da los productos intermedios de fórmula lviii, que se pueden elaborar además como se describe en los esquemas 1, 2 y 6 anteriores.

Esquema 11: Síntesis de 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-
-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il-2-hidroxiciclopentil)etanosulfonamida



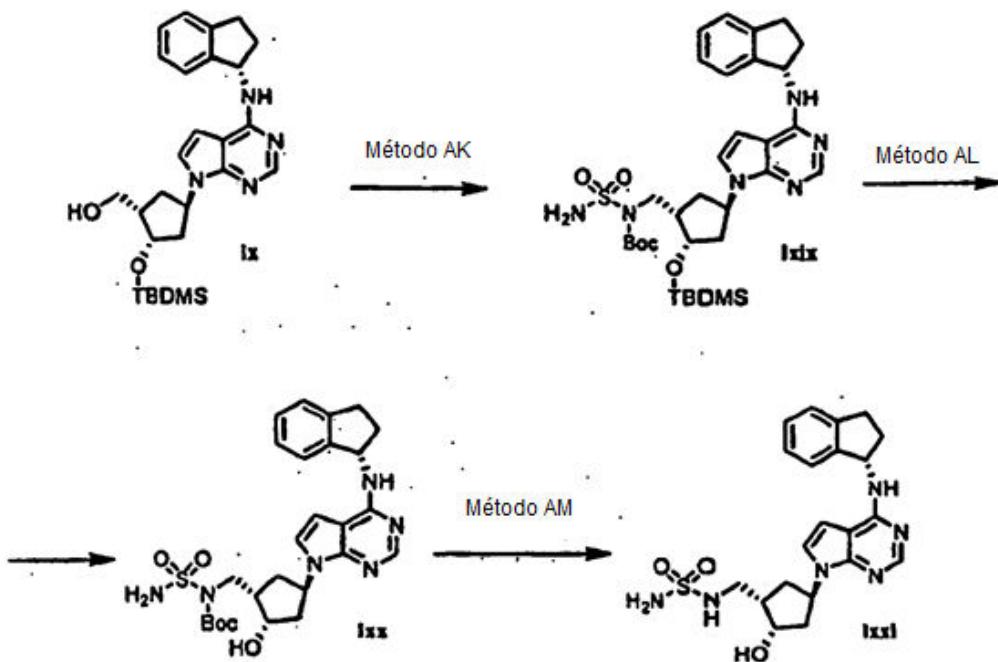
Los compuestos de fórmula (I) en los que X es CH₂ se pueden preparar a partir de los compuestos vii. Como se muestra en el esquema 11, el diol vii se protege como un éter bis-TBDMS lix usando TBDMS-Cl una base adecuada como trietilamina y 4-DMAP (Método Z). La desprotección selectiva del grupo TBDMS primario para dar lxi se realiza usando ácido acético acusoso a temperatura elevada (Método AA). Se obtiene el aldehído lxi mediante oxidación del alcohol lxi usando TPAP y un oxidante adecuado como NMO (Método AB). El tratamiento del aldehído lxi con éster etílico del ácido (diétiloxifosforil)-metanosulfónico y *n*-BuLi (Método AC) da el alqueno lxi, que a su vez se reduce al éster sulfonilo lxi (Método AD). La hidrólisis del éster anterior usando TBAI en condiciones de irradiación con microondas (Método AE) da ácido sulfónico lxi, que se transforma en la sulfonamida protegida lxi a través del cloruro de sulfonilo intermedio (usando cloruro de tionilo y después amoníaco en dioxano, Método AE). La desprotección de TBDMS usando un reactivo adecuado como TBAF en THF (Método AG) produce la sulfonamida lxi.

Esquema 12: Síntesis de (*E*)-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilenosulfonamida
(sólo como referencia)



Los compuestos de fórmula (I) en los que X es -CH= se pueden preparar a partir de los compuestos Ixi. Como se muestra en el esquema 12 se trata {[difenilfosforil]metilsulfonyl}carbamato de *tert*-butilo con *n*-BuLi y el reactivo formado se mezcla con el aldehído Ixi (Método AH) para dar la vinil sulfonamida protegida Ixvi. El grupo Boc se desprotege usando un ácido de Lewis adecuado como ZnBr₂ (Método AI) para producir Ixvii. La desprotección final de un grupo TBDSM se lleva a cabo usando un reactivo adecuado como TBAF en THF (Método AJ) para dar Ixviii.

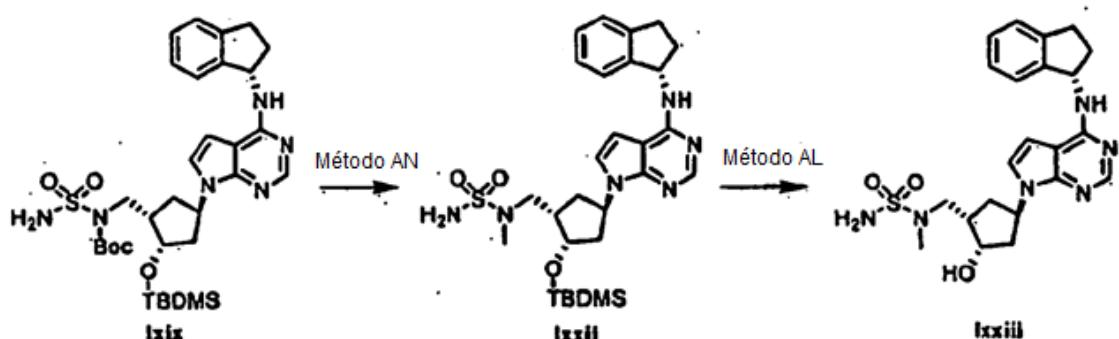
Esquema 13: Ruta general para (1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil)metilsulfamidas 4-sustituidas



5 Los compuestos de fórmula (I) en los que X es NH se pueden preparar a partir de los compuestos Ix. Como se muestra en el esquema 13, el alcohol Ix se trata con N-Boc-sulfonamida en condiciones de Mitsunobu, como trifenilfosfina y DEAD en acetato de etilo a temperatura elevada para producir la sulfamida protegida Ixix (Método AK). El grupo TBDMS se desprotege usando un ácido adecuado como HCl acuoso (Método AL) para producir Ixx. La desprotección final de un grupo Boc se lleva a cabo usando un reactivo adecuado como TFA en cloruro de metileno (Método AM) para dar Ixxi.

Esquema 14: Ruta general para (1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-[7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil)metil N-metil sulfamidas 4-sustituidas

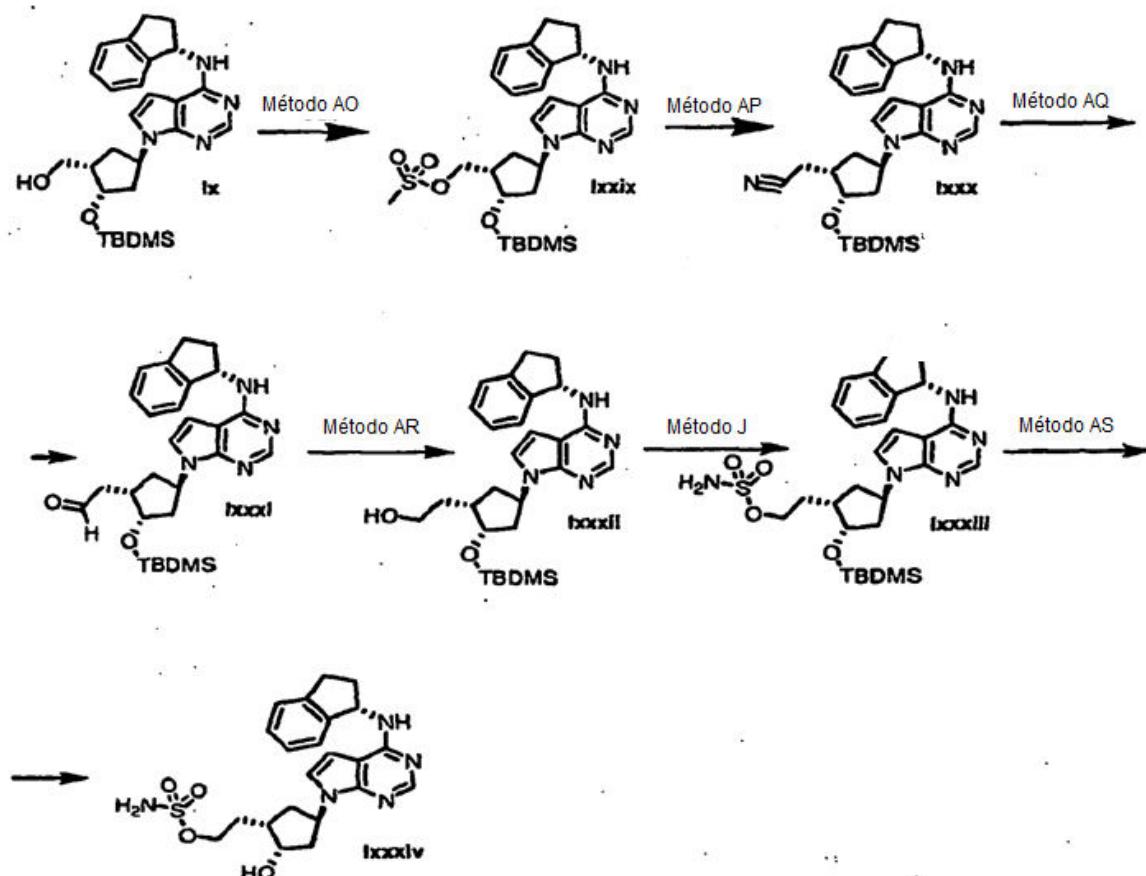
(sólo como referencia)



10 Los compuestos de fórmula (I) en los que X es -N(CH₃)- se pueden preparar a partir de los compuestos Ixix. Como se muestra en el esquema 14, la sulfamida Ixix se reduce con un agente adecuado como LiAlH₄ en THF a temperatura elevada para producir la N-metilsulfamida protegida Ixxii (Método AN). El grupo TBDMS se desprotege usando un ácido adecuado como HCl acuoso (Método AL) para producir Ixxiii.

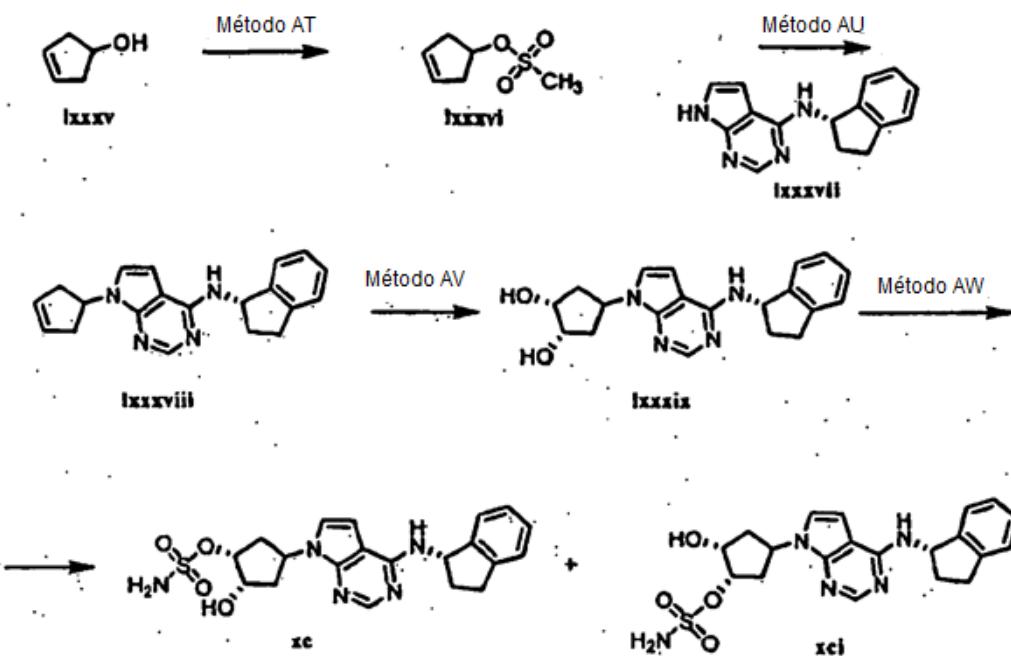
15

Esquema 15: Síntesis de metanosulfonato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo



Los compuestos de fórmula (I) en los que X es O y m = 2 se pueden preparar a partir de los compuestos **Ix**. Como se muestra en el esquema 15, el alcohol **Ix** se transforma en un grupo saliente adecuado como mesilato **Ixxix**, usando cloruro de metanosulfonilo y una base adecuada como trietilamina en DCM (Método AO). El mesilato formado se desplaza con un grupo nitrilo usando un nucleófilo adecuado como cianuro de sodio en DMSO a temperatura elevada (Método AP) para producir el nitrilo **Ixxx**, que se reduce al aldehído **Ixxxi** usando un reductor adecuado como DIBAL en DCM (Método AQ). La reducción posterior de **Ixxxi** usando un reactivo adecuado como tetrahidroborato de sodio en metanol produce el alcohol **Ixxxii** (Método AR). El tratamiento de **Ixxxii** con un reactivo sulfamante, como clorosulfonamida en acetonitrilo en presencia de una base adecuada como trietilamina produce el sulfamato protegido **Ixxxiii** (Método J). La eliminación de TBDMS mediante tratamiento con un ácido como HF piridina en piridina/THF según el método AS produce compuestos de fórmula **Ixxxiv**.

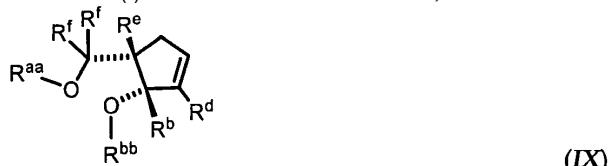
Esquema 16: Síntesis de mezcla diastereoisomérica de sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo y sulfamato de ((1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo (sólo como referencia)



Los compuestos de fórmula (I) en los que X es O y m = 0 se pueden preparar a partir de 3-ciclopenteno-1-ol (Ixxxv).

Como se muestra en el esquema 16, el alcohol Ixxxv se activa mediante transformación en un grupo saliente adecuado como mesilato Ixxxvi, usando cloruro de metanosulfonilo y una base adecuada como piridina y DMAP en DCM (Método AT). El tratamiento del mesilato Ixxxvi con una base Ixxxvii en presencia de carbonato de cesio en DMF a temperatura elevada (Método AU) produce Ixxxviii. El tratamiento del alqueno Ixxxviii con un reactivo de dihidroxilación quiral adecuado, como AD-mix- α (Sigma-Aldrich) en alcohol tert-butílico (Método AV) da el diol Ixxxix, que luego de la sulfamación con clorosulfonamida como se describe en el método J, produce una mezcla diastereoisomérica de los sulfamatos xc y xci (Método AW).

La invención también proporciona productos intermedios sintéticos útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (I). En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IX):

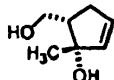


15 donde:
las configuraciones estereoquímicas descritas indican la estereoquímica absoluta;
R^b es fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático;
R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R^e junto con un R^f y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
20 cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R^f junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^f junto con R^e y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;
R^{aa} y R^{bb} son, cada uno, independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o R^{aa} y R^{bb} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; y
25 la variable R^d tiene los valores y los valores preferidos descritos antes para la fórmula (VII).

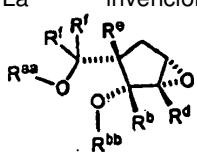
Según se usa en este documento, la expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo químico que i)

reacciona con un grupo funcional hidroxilo de un sustrato para formar un sustrato protegido; ii) es estable en las condiciones de reacción a las cuales se va a someter al sustrato protegido; y iii) se puede eliminar de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional hidroxilo en condiciones que son compatibles con otra funcionalidad presente en el sustrato. Los grupos hidroxilo de los 1,2- y 1,3-dioles se pueden proteger individualmente o se pueden proteger conjuntamente con un grupo protector de diol cíclico. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuado y de grupos protectores de dioles adecuados se pueden encontrar en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Ed., John Wiley & Sons Inc., NY (1999).

En una realización particular, el compuesto de fórmula (VII) está representado por la fórmula:



La invención también proporciona un compuesto de fórmula (X):



(X)

donde:

las configuraciones estereoquímicas descritas indican la estereoquímica absoluta;

R^b es hidrógeno;

R^d es hidrógeno;

R^e es hidrógeno o C_{1-4} alifático; o R^e junto con un R^f y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espircíclico de 3 a 6 átomos;

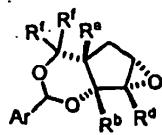
cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático; o dos R^f junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^f junto con R^e y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espircíclico de 3 a 6 átomos;

R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

R^{aa} y R^{bb} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; y

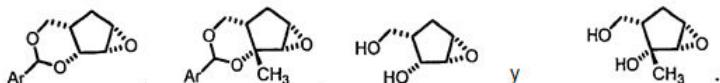
En una realización, el compuesto de fórmula (X) se caracteriza por la fórmula (Xa):



(Xa)

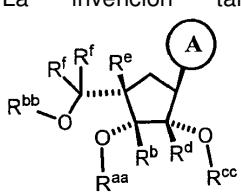
donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, Ar es *para*-metoxifenilo.

En ciertas realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (Xa) se selecciona del grupo que consiste en:

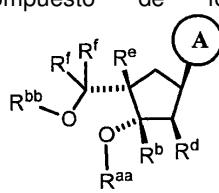


donde Ar es el descrito antes para la fórmula (Xa).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (XI) o fórmula (XII):



(XI)



(XII)

donde:

las configuraciones estereoquímicas descritas indican la estereoquímica absoluta;

R^b es hidrógeno;

R^d es hidrógeno;

R^e es hidrógeno o C_{1-4} alifático; o R^e junto con un R^f y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espircíclico de 3 a 6 átomos;

cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C_{1-4} alifático o C_{1-4} fluoroalifático; o dos R^f junto con el átomo de

carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^f junto con R^e y los átomos de carbono intervinientes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos; 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;

5 R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

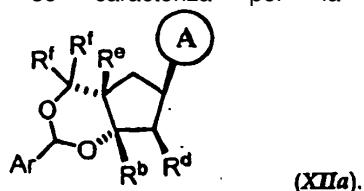
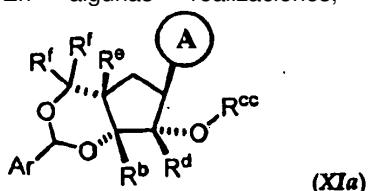
R^{cc} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

R^{aa} y R^{bb} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; o

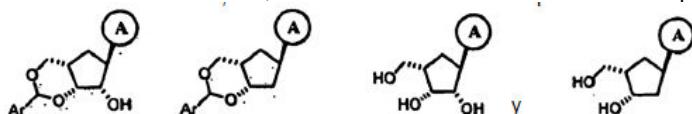
R^{aa} y R^{cc} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; y

10 el anillo A tiene los valores y los valores preferidos descritos antes para la fórmula (VII).

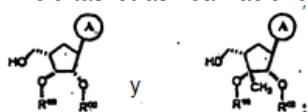
En algunas realizaciones, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIa) o (XIIa)



15 En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

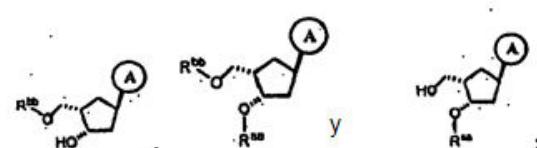


En ciertas otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



20 donde R^{aa} y R^{cc} son, cada uno, independientemente un grupo protector de hidroxilo, o R^{aa} y R^{cc} juntos forman un grupo protector de diol cíclico.

En ciertas otras realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



25 donde R^{aa} y R^{bb} son, cada uno, independientemente un grupo protector de hidroxilo. En algunas realizaciones, R^{aa} y R^{bb} se seleccionan de modo de permitir la protección y desprotección selectivas. En ciertas realizaciones, R^{aa} es un grupo protector de acilo R^{bb} es un grupo protector de sílico. En una realización particular, R^{aa} es acetilo o acetilo sustituido, y R^{bb} es *tert*-butildimetilsílico o *tert*-butildifenilsílico.

30 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 I κ B); 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 NF κ B, 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 pivaloilo metilo 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, 20th 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, ciclopantanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 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.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula VII formado por protonación de un residuo básico de la molécula. En algunas de dichas realizaciones, la invención se refiere a una sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula VII.

En algunas otras realizaciones, la invención se refiere a una sal de adición de base de un compuesto de fórmula VII formada por desprotonación del residuo sulfamato (X = O), el residuo sulfamida (X = NH) o el residuo sulfonamida (X = CH₂), según sea pertinente. En algunas de dichas realizaciones, la invención se refiere a una sal de sodio o potasio de un compuesto de fórmula VII.

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 estearyl, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen consecuentemente productos solubles o dispersables en agua o aceite.

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.

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 aspersión, 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.

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 sódico, 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, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de la lana.

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, intraspinovial, 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.

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, suspensentes o emulsionantes farmacéuticamente adecuados, para la administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, como, pero no exclusivamente, aceite de cacahuate, 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 éteres en las formulaciones en suspensión por ej., pero no exclusivamente, poli(etilenglicol), hidrocarburos del petróleo como aceite mineral y petrolato; y agua.

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 suspensentes 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 glicérico 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. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con emulsionantes y suspensentes. Si se desea, también se pueden agregar ciertos edulcorantes, saborizantes o colorantes. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes son útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. 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, . Se pueden usar recubrimientos para diversos propósitos, p. ej. para enmascarar el sabor, para modificar el sitio de disolución o absorción, o para prolongar la acción del fármaco. Los recubrimientos se pueden aplicar a un comprimido o a partículas granuladas para usar en una cápsula.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos 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.

- 5 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 poloxipropileno, 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.

40 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.

45 50 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.

55 60 La solicitud da a conocer un método para inhibir o reducir 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 celulo* o *in situ*.

- 5 En otra realización, se proporcionan compuestos para composiciones farmacéuticas de la invención 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, mediante la administración al paciente de 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 aplica 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 compuestos y las composiciones farmacéuticas 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 compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados a través de proteínas (p. ej., activación de NFkB, 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 y 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)).

45 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 hematogénos. El término "cáncer" abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. El término "cáncer" abarca además cánceres primarios y metastásicos.

55 En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. Los ejemplos no limitante de tumores sólidos que se pueden tratar mediante los compuestos y composiciones farmacéuticas 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, oligodendrogioma 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.
- 10 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.
- 15 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".
- 20 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.
- 25 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., capecitibina, 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.
- 30 Otros ejemplos de principios activos con los cuales se pueden combinar los inhibidores de la invención incluyen antiinflamatorios como corticoesteroides, bloqueadores de TNF, IL-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.
- 35 40 45 50
- A fin de que esta invención se comprenda mejor, se divultan 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.
- Ejemplos**
- 55 Abreviaturas
- | | |
|---------|------------------------------|
| AA | acetato de amonio |
| AcOH | ácido acético |
| 60 AcCN | acetonitrilo |
| AIBN | 2,2'-azobisisobutironitrilo |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| DCM | diclorometano |
| DEAD | azodicarboxilato de dietilo |

	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DIMEAA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
	DMF	dimetilformamida
5	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FA	ácido fórmico
	h	horas
	KO- <i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
10	LC/MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
15	min	minutos
	MS	espectro de masas
	MWI	irradiación con microondas
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
20	ta	temperatura ambiente
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
25	THF	tetrahidrofurano
	TRAP	perrutenato de tetrapropilamonio

Métodos analíticos LC-MS

30 Los espectros se obtuvieron en una columna Phenomenex Luna de 5 µm C18 50 × 4.6 mm en un equipo Hewlett-Packard HP1100 a 2.5 mL/min durante una corrida de 3 minutos usando los gradientes siguientes:
Ácido fórmico estándar (FA estándar): acetonitrilo con cero a 100 por ciento de ácido fórmico al 0.1% en agua.
Acetato de amonio estándar (AA estándar): acetonitrilo con cero a 100 por ciento de AHA 10 mM en agua.

35 Ejemplo 1: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-35)

Paso a: (1*R,2R,3S,5S*)-3-(hidroximetil)-6-oxabiciclo[3.1.0]hexan-2-ol

40 Se disolvió (1*S,5S*)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (3.19 g, 27.9 mmol) en DCM (143 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó ácido 3-cloroperibenzoico (7.52 g, 33.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Una TLC indicó la conversión completa. Se le agregó gel de sílice (20 g), la mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (2.75 g, 76%). LC/MS: R_t = 0.37 min, ES⁺ 131 (AA estándar).

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

50 Se disolvió (1*R,2R,3S,5S*)-3-(hidroximetil)-C6-oxabiciclo[3.1.0]hexan-2-ol (3.65 g, 21.0 mol) en DCM (121 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó 1-(dimetoximetil)-4-metoxibenceno (10.7 mL, 63.1 mmol) seguido de p-toluenulfonato de piridinio (530 mg, 2.11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una TLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (4.10 g, 78%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 249 (AA estándar).

55 Paso c: *N*-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amino

60 Se disolvió 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2.10 g, 13.6 mmol) en 1-butanol (60.0 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (3.57 mL, 20.5 mmol) seguido de (*S*)-(+)1-aminoindano (1.93 mL, 15.0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 60 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (2.72 g, 80%). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 251 (AA estándar).

Paso d: (4a*S,6R,7S,7aR*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-

metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol

Se disolvió *N*-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-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 hidruro de sodio (546 mg, 13.6 mmol) y la suspensión se agitó a 70 °C durante 10 min para dar una solución clara. Se agregó (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-metoxifenil)hexahidroxireno[4,5]-ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina (2.82 g, 11.4 mmol) en DMF (35.3 mL) a la solución anterior y la reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (3.90 g, 69%). LC/MS: R_t = 1.86 min, ES⁺ 500 (AA estándar).

Paso e: *O*-(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]-dioxin-7-ilo *O*-fenil tiocarbonato

Se disolvió (4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (4.00 g, 8.02 mmol) en DCM (169 mL) en atmósfera de argón y se le agregó 4-(dimetilamino)piridina (2.94 g, 24.1 mmol) seguida de clorotionocarbonato de fenilo (2.22 mL, 16.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20 a 100% de EtOAc en hexanos en una columna pretratada con 1% de TEA en hexanos para dar el compuesto del título (5.00 g, 99%). LC/MS: R_t = 2.34 min, ES⁺ 636 (AA estándar).

Paso f: *N*-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Se disolvió *O*-(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ilo *O*-fenil tiocarbonato (5.00 g, 7.88 mmol) en tolueno (150 mL) en atmósfera de nitrógeno y se le agregó hidruro de tri-n-butilesteño (4.24 mL, 15.8 mmol) seguido de 2,2'-azo-bis(isobutironitrilo) (259 mg, 1.58 mmol). La solución se calentó a refljo durante 30 minutos, la mezcla se enfrió, el solvente se concentró hasta 30 mL y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 100% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (3.00 g, 79%). LC/MS: R_t = 2.12 min, ES⁺ 483 (AA estándar).

Paso g: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-ilamino-7-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Se disolvió *N*-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (3.00 g, 5.90 mmol) en THF (11.6 mL), se le agregaron agua (11.6 mL) y AcOH (34.9 mL, 614 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 60 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (2.10 g, 98%). LC/MS: R_t = 1.46 min, ES⁺ 365 (AA estándar).

Paso h: acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-2-({{[(tert-butyl(dimetil)silil]oxi}metil}-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentilo

Se disolvieron (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (3.00 g, 8.23 mmol), 1*H*-imidazol (1.68 g, 24.7 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (100 mg, 0.818 mmol) en DMF (90.0 mL) en atmósfera de argón y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó cloruro de *tert*-butildimetsilílico (1.24 g, 8.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una LC/MS indicó la conversión completa. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La DMF remanente se eliminó en alto vacío. Se disolvieron (1*S*,2*S*,4*R*)-2-({{[(tert-butyl(dimetil)silil]oxi}metil}-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentanol crudo (3.94 g, 8.23 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (100 mg, 0.818 mol) en piridina (70.0 mL) y se les agregó anhídrido acético (4.66 mL, 49.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó y la piridina remanente se eliminó en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 66% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (3.66 g, 86%). LC/MS: R_t = 2.51 min, ES⁺ 521 (AA estándar).

Paso i: acetato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentilo

Se disolvió acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-2-({{[(tert-butyl(dimetil)silil]oxi}metil}-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentilo (3.66 g, 7.03 mmol) en THF (31.3 mL) y piridina (313 mL, 387 mmol) en un vial

de polipropileno y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota fluorhidrato de piridina (8.61 mL, 95.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se agregó gota a gota a una solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (2.30 g, 80%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES⁺ 407 (AA estándar).

Paso j: acetato de (1*S,2S,4R*)-2-{[(aminosulfonil)oxi]metil}-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentilo

Una solución 200 M de clorosulfonamida en AcCN se preparó de la manera siguiente: se agregó FA (2.3 mL, 61.0 mmol) gota a gota, con agitación, a isocianato de clorosulfonilo (5.2 mL, 59.7 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Una vez que se completó la adición y la mezcla solidificó, se le agregó AcCN (22.5 mL). La solución resultante se dejó en reposo bajo una fuente de ventilación de nitrógeno durante toda la noche a temperatura ambiente.

Se le agregó acetato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentilo (2.30 g, 5.38 mmol) en AcCN (108 mL) y TEA (3.75 mL, 26.9 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se le agregó una solución 2.00 M de clorosulfonamida en AcCN (5.38 mL, 10.8 mmol, como se preparó antes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Una TLC indicó 50% de conversión. Se le agregó más solución de clorosulfonamida 2.00 M en AcCN (5.38 mL, 10.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. En ese momento, una TLC indicó conversión completa. La mezcla se detuvo con MeOH (3.00 mL) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en EtOAc para dar el compuesto del título (2.45 g, 94%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 486 (AA estándar).

Paso k: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-35)

Se disolvió acetato de (1*S,2S,4R*)-2-{[(aminosulfonil)oxi]metil}-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentilo (2.45 g, 4.54 mmol) en una solución 7.00 M de amoníaco en MeOH (108 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El solvente se eliminó al vacío, se volvió a disolver en DCM y el residuo filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (1.80 g, 90%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8:16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H, 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.46-5.40 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.37 (d, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.54 min, ES⁺ 444 (AA estándar).

Paso l: sal potásica de sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo

Se disolvió sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (2.64 g, 5.66 mmol) en MeOH (43.0 mL) y se le agregó una solución 1.002 M de hidróxido de potasio en agua (5.64 mL, 5.65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo sólido se secó en alto vacío para dar el compuesto del título (2.87 g, 100%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 5H), 6.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 8.6, 10.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.6, 10.0 Hz, 1H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.37-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.54 min, ES⁺ 444 (AA estándar).

Ejemplo 2: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-13)

Paso a: 4-(bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

A un balón con una barra magnética se le agregó 4-cloro-1*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidina (5.07 g, 33.0 mmol), KO-*t*-Bu 1.00 M en THF (49.5 mL, 49.5 mmol), y bencenometanotiol (5.81 mL, 49.5 mmol) en alcohol isopropílico (350 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo a 85 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó al vacío. Al residuo se le agregó agua (300 mL) y la solución se filtró para recoger el sólido blanco resultante. El sólido se lavó con éter dietílico y MeOH, y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (6.29 g, 79% de rendimiento). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 242 (FA estándar). Referencia: Pathak, A. K., Pathak, V., Seitz, L. E., Suling, W. J., Reynolds, R. C. J. Med. Chem., 2004, 47, 273-276.

Paso b: (4*aS,6R,7S,7aR*)-6-[4-(bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol

Un balón en atmósfera de argón se cargó con 4-(bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (194 mg, 0.804 mmol) y DMF (5.00 mL) seguido de una solución 1.00 M de hexametildisilazida de litio en THF (0.603 mL, 0.603 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 10 min, se le agregó (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*-3-(4-metoxifenil)hexahidroxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina (100. mg, 0.403 mmol, como se preparó en el ejemplo 1a-b) en DMF (2.00 mL) y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se le agregó solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50.0 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 × 100 mL), se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, dio el compuesto del título como un sólido blanco (197 mg, 93%). LC/MS: R_t = 2.07 min, ES⁺ 490 (FA estándar).

Paso c: O-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-[(4-bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato

A una solución de (4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-[4-(bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol (990. mg, 2.02 mmol) en DCM (57.0 mL) se le agregó 4-(dimetilamino)-piridina (748 mg, 6.07 mmol) y clorotionocarbonato de fenilo (0.565 mL, 4.04 mol) en atmósfera de nitrógeno y la reacción amarilla se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la solución de color amarillo oscuro se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% de EtOAc en hexanos, y después con 10% de MeOH en DCM en una columna pretratada con 1% de TEA en hexanos, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.77 g, 97%). LC/MS: R_t = 2.47 min, ES⁺ 626 (FA estándar).

Paso d: 4-(bencilsulfanil)-9-[(4a*S*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*]-[1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

A una solución de O-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-[4-(bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-il] O-fenil tiocarbonato (1.77 g, 1.98 mmol) en tolueno (91.0 mL) se agregaron 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (67.7 mg, 0.404 mmol) e hidruro de tri-*n*-butilestaño (1.11 mL, 4.00 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución amarilla se calentó a refluo a 140 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió, se le agregó gel de sílice y el solvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, dio el compuesto del título como un semisólido (800 mg, 85%). LC/MS: R_t = 2.38 min, ES⁺ 475 (FA estándar).

Paso e: 4-(bencilsulfonil)-7-[(4a*S*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*]-[1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

A un balón con una barra magnética se le agregó 4-(bencilsulfanil)-7-[(4a*S*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (693 mg, 1.32 mmol) y DCM (32.5 mL). Se le agregó bicarbonato de sodio (400 mg, 4.76 mmol) seguido de ácido 3-cloroperbenzoico (754 mg, 3.36 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. Después la mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos, dio el producto como un sólido blanco (219 mg, 32%). LC/MS: R_t = 1.94 min, ES⁺ 506 (FA estándar).

Paso f: N-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

En un vial para microondas de 0.5-2 mL se disolvieron 4-(bencilsulfonil)-7-[(4a*S*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (100 mg, 0.198 mmol), (*R*)-(−)-1-aminoindano (0.127 mL, 0.989 mmol) y DIPEA (0.172 mL, 0.989 mol) en etanol (1.22 mL). El vial se selló y se calentó a 110 °C durante toda la noche. Después la solución se concentró al vacío y el material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el producto como un aceite anaranjado (70.0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 483 (FA estándar).

Paso g: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Se agregó N-[(1*R*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7-[(4a*S*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (70.0 mg, 0.145 mmol) a una solución de AcOH (0.742 mL, 13.0 mmol), THF (0.235 mL) y agua (0.261 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 días antes de concentrarse al vacío. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM dio el compuesto del título (27.6 mg, 52%). LC/MS: R_t = 0.94 min, ES⁺ 365 (FA estándar).

Paso h: (clorosulfonil)carbamato de *tert*-butilo

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 (3×20 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. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 8.44 (br s, 1H), 1.57 (s, 9H) ppm. LC/MS: $R_t = 0.939$ min, $\text{ES}^+ 215$ (AA estándar). Referencia: F. Hirayama et al., *Biorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 1509-1523.

Paso i: $\{[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metoxisulfonil\}carbamato de *tert*-butilo$

Se suspendieron $(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentanol$ (27.6 mg, 0.117 mmol) y $2,6\text{-di-}tert\text{-butil-}4\text{-metilpiridina}$ (48.5 mg, 0.236 mmol) en AcCN (1.57 mL) y se enfriaron a 0 °C. Se les agregó (clorosulfonil)carbamato de *tert*-butilo y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo por adición de MeOH (1.00 mL) y se concentró al vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM dio el compuesto del título (15.2 mg, 37%). LC/MS: $R_t = 1.29$ min, $\text{ES}^+ 544$ (FA estándar).

Paso j: sulfamato de $((1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo$ (compuesto I-13)

Se disolvió $\{[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metoxi\}sulfonil\}carbamato de *tert*-butilo$ (31.0 mg, 0.0570 mmol) en DCM (0.803 mL) y se le agregó ácido trifluoroacético (0.803 mL, 10.4 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min antes de concentrarse al vacío. El residuo se tomó en MeOH (5.00 mL), se trató con bicarbonato de sodio sólido (300 mg) y se agitó durante 10 min. La filtración y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM produjeron el compuesto del título (7.20 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H, 6.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.49-5.42 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H, 2.97-2.88 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1M, 2.37-2.21 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.16$ min, $\text{ES}^+ 444$ (FA estándar).

Ejemplo 3: sulfamato de $((1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil)metilo$ (compuesto I-53)

Paso a: 4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

A una solución de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1.69 g, 11.0 mmol) y TEA (4.60 mL, 33.0 mmol) en 1-butanol (25.0 mL) se le agregó bencenotiol (3.39 mL, 33.0 mmol) y la mezcla se calentó a refljo a 140 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido blancuzco se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 35% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (2.29 g, 92%). LC/MS: $R_t = 1.55$ min, $\text{ES}^+ 228$ (FA estándar).

Paso b: $(4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-metoxifenil)-6-[(4-fenilsulfanil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol$

Una mezcla de 4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (895 mg, 3.94 mmol) y NaH (148 mg, 3.69 mmol) en DMF seca (12.0 mL) se agitó a 60 °C durante 10 min. Después se le agregó (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]-dioxina (611 mg, 2.46 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente, se detuvo con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la solución se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla del producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 30% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título (96.5 mg, 8.24%). LC/MS: $R_t = 1.95$ min, $\text{ES}^+ 476$ (FA estándar).

Paso c: $(1S,2R,3S,5R)-3-(hidroximetil)-5-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentano-1,2-diol$

A una solución de AcOH (1.04 mL, 18.3 mmol), THF (0.330 mL) y agua (0.366 mL) se le agregó (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-metoxifenil)-6-[4-(fenilsulfanil)-1*H*-pirrolo[3,2-*c*]piridin-1-il]hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (96.7 mg, 0.203 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y después al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60 a 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (32.0 mg, 44%). LC/MS: $R_t = 1.33$ min, $\text{ES}^+ 358$ (FA estándar).

Paso d: [(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol

5 Se disolvieron (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentan-1,2-diol (320 mg, 0.0895 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0.0549 mL, 0.446 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (17.0 mg, 0.0895 mmol) en acetona (2.20 mL), y se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. Despues la reacción se detuvo con solución saturada de bicarbonato de sodio y aproximadamente la mitad del solvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca (35.5 mg, 99%) que se usó sin purificación posterior. LC/MS: R_t = 1.72 min, ES⁺ 389 (FA estándar).

10 Paso e: sulfamato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-(4-fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metilo

15 Una solución de {(3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]tetrahidro-3a*H*-ciclopental[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol (35.5 mg, 0.0893 mmol) y piridina (0.0325 mL, 0.402 mmol) en DCM seco (1.00 mL) se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se le agregó una solución de clorosulfonamida 2.00 M en AcCN (0.178 mL, 0.356 mmol, como se preparó en el ejemplo 1j) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 a 70% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (14.4 mg, 34%). LC/MS: R_t = 1.81 min, ES⁺ 477 (FA estándar).

20 Paso f: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo (compuesto I-53)

25 Se agitó sulfamato de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]tetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][13]dioxol-4-il}metilo (14.4 mg, 30.2 mmol) en 1.00 mL de ácido trifluoroacético al 90% en agua durante 3 h a temperatura ambiente. Despues el solvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60 a 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (7.50 mg, 57%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.45 (s, 1H), 7.66-7.36 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 5.92 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.58-4.55 (dd, J = 3.8, 9.0 Hz, 1H), 4.42-4.37 (dd, J = 8.0, 9.8 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES⁺ 437 (FA estándar).

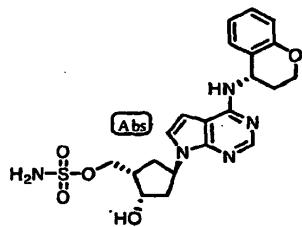
30 Ejemplo 4: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*)-1-feniletil]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-7)

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando *R*-(+)-α-metilbencilamina en el paso c. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.05 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.71 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.38-4.34 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.21-4.17 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 432 (FA estándar).

40 Ejemplo 5: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[metil[(1*S*)-1-feniletil]amino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-3)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando *S*-(*-*)-*N*,*α*-dimetilbencilamina en el paso c. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 5.54-5.43 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 6.9, 9.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.37-2.14 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.64 min, ES⁺ 446 (AA estándar).

50 Ejemplo 6: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4*S*)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-4-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-12)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando (4S)-croman-4-amina en el paso c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.28 (s, 1H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H], 7.27-7.20 (m, 2H), 6.94-6.85 (m, 3H), 5.56-5.48 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.4, 9.8 Hz, 1H, 4.33-4.29 (m, 2H), 4.21 (dd, J = 7.6, 9.8 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.39-2.05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 460 (AA estándar).

Ejemplo 7: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{(2,6-difluorobencil)amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentilmetilo (compuesto I-15)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando (2,6-difluorofenil)metanamina en el paso c. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.48-5.37 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.2, 9.6 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 454 (AA estándar).

Ejemplo 8: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{(bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-49)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando bencilamina en el paso c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.12 (s, 1H), 7.36-7.20 (m, 6H), 6.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49-5.40 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 10.0 Hz, 1M, 4.20 (dd, J = 7.6, 10.0 Hz, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.20 min, ES⁺ 418 (FA estándar).

Ejemplo 9: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1S)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-4)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando (1S)-(-)-α-metilbencilamina en el paso c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.05 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 2H), 4.48-4.47 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H, 2.84-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.61-1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.50 min, ES⁺ 432 (AA estándar).

Ejemplo 10: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[bencil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-10)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando N-metilbencilamina en el paso f. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.24 (s, 1H), 7.44-7.25 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.64 (br s, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.22-1.87 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 432 (AA estándar).

Ejemplo 11: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(4-{(2-clorobencil)amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-1)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 2-clorobencilamina en el paso f. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.10 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1M, 7.38 (s, 1H), 7.36-7.724 (m, 4H), 6.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.36 (dt, J = 8.9, 14.2 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 7.0, 9.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 8.1, 9.5 Hz, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.24-2.02 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 452 (AA estándar).

Ejemplo 12: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil)metilo y sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuestos I-40 y I-6)

Paso a: (1s)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo

A una solución de (*S*)-(+)-1-aminoindano (1.24 g, 9.22 mmol) el THF (20.0 mL) se le agregó TEA (1.42 mL, 10.1 mmol) seguida de dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.07 g, 9.22 mmol) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2.02 g, 94%).

5 LC/MS: R_t = 1.94 min, ES⁺ 234 (AA estándar).

Paso b: (1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

10 A una solución de (1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilcarbamato de *tert*-butilo (1.82 g, 7.80 mmol) en THF (50.0 mL) en atmósfera de argón a 0 °C se le agregó hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (968 mg, 24.2 mmol) y la suspensión se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se le agregó yodometano (1.52 mL, 24.2 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Después la reacción se detuvo por adición de solución saturada de cloruro de amonio (10.0 mL) y se concentró al vacío. Después la mezcla se partió entre agua (20 mL) y DCM (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un aceite incoloro transparente (1.84 g, 95%). LC/MS: R_t = 2.21 min, ES⁺ 248 (AA estándar).

15 Paso c: sal de clorhidrato de (1*S*)-*N*-metilindan-1-amina

20 A una solución de (1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il(metil)carbamato de *tert*-butilo (1.84 g, 7.44 mmol) en MeOH (50.0 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó ácido clorhídrico (6.00 mL, 72.4 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco sin purificación posterior (1.35 g, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES⁺ 148 (AA estándar).

25 Paso d: (((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,2-1*H*-inden-1*H*-il(metil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metoxilsulfonil)carbamato de *tert*-butilo

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-i usando sal de clorhidrato de (1*S*)-*N*-metilindan-1-amina en el paso f. LC/MS: R_t = 1.55 min, ES⁺ 558 (AA estándar).

35 Paso e: sulfamato de {(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metilo y sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-(metil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuestos I-40 y I-6)

40 A una solución de (((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il(metil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metoxi-sulfonil)carbamato de *tert*-butilo (97.9 mg, 0.176 mmol) en DCM (5.00 mL) en atmósfera de nitrógeno se le agregó ácido trifluoroacético (5.00 mL, 64.9 mmol). Una LC/MS después de 10 min indicó la presencia de ambos productos y la mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en EtOAc para dar ambos productos como aceites incoloros transparentes (9.70 mg, 10% y 30.6 mg, 51%, respectivamente). Datos analíticos para sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-ciclopentil)metilo (compuesto I-40): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.53-5.42 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 3H), 2.12-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.03 min, ES⁺ 342 (AA estándar). Datos analíticos para sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il(metil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-6): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.28 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 7.02 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 5.2, 8.9, 17.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.51 (dd, *J* = 3.3, 3.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.5, 9.7 Hz, 1H), 3.23-2.96 (m, 6H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.42-2.05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.89 min, ES⁺ 458 (AA estándar).

Ejemplo 13: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-(bencilamino)-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-31)

55 Paso a: 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

60 A una solución en agitación de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (3.00 g, 19.5 mmol) en AcCN (148 mL) se le agregó Selectfluor™ bis(tetrafluoroborato) de (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano), 10.4 g, 29.4 mmol) y AcOH (29.8 mL, 524 mmol), y después la mezcla se dejó en agitación durante 26 h a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno seco (2 × 30 mL). El residuo se disolvió en una solución de DCM al 50% en EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice que se lavó bien. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de EtOAc en DCM para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (1.22 g, 36%). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 243 (AA estándar).

Paso b: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-[4-(bencilamino)-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-31)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando bencilamina y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso c. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 4.76 (br s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 7.8, 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.2, 9.8 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.29 (ddd, J = 1.5, 8.0 Hz, 14.0 Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 1.98 (ddd, J = 5.0, 9.4, 14.0 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 1.56 min, ES⁺ 436 (AA estándar).

10 Ejemplo 14: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(ciclohexilmethyl)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-29)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando ciclohexanometilamina en el paso c. ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.6, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.35 (brs, 1H), 3.34 (br s, 2H), 3.32 (brs, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.36-2.15 (m, 3H), 2.01 (ddd, J = 4.9, 9.2, 14.3 Hz, 1H), 1.88-1.60 (m, 6H), 1.36-1.15 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.60 min, ES⁺ 424 (AA estándar).

20 Ejemplo 15: sulfamato de ((1*S,2R,3S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-17)

25 Paso a: (1*R,2S,3R,5S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

30 A una solución de (4*aS,6R,7R,7aR*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)-7-metilhexahidrociclopenta[d]-[1,3]dioxin-7-ol (312 mg, 0.594 mmol, preparada siguiendo el procedimiento del ejemplo 1a-d, usando (S)-(+) -1-aminoindano en el paso c) en THF (1.17 mL) y agua (1.17 mL) se le agregó AcOH (3.51 mL, 61.7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco (182 mg, 76%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES⁺ 381 (FA estándar).

35 Paso b: ((3*aR,4S,6R,6aS*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d]-[1,3]dioxol-4-il)metanol

40 A una suspensión de (1*R,2S,3R,5S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (63.8 mg, 0.168 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0.103 mL, 0.838 mmol) en acetona (2.10 mL) se le agregó ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (31.9 mg, 0.168 mmol) con agitación rápida. La 45 solución resultante se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1.00 mL) y el volumen se redujo al vacío. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 60% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blanco (49.6 mg, 70%). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 421 (FA estándar).

50 Paso c: sulfamato de ((1*S,2R,3S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-17)

55 A una suspensión de ((3*aR,4S,6R,6aS*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[d]-[1,3]dioxol-4-il)metanol (45.9 mg, 0.109 mmol) y piridina (0.0180 mL, 0.222 mmol) en AcCN (1.10 mL) y DCM (0.500 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota una solución de clorosulfonamida 2.00 M en AcCN (0.110 mL, 0.220 mmol, como se preparó en el ejemplo 1j). La suspensión se agitó durante 2 h y se le agregó más solución de clorosulfonamida 2.00 M en AcCN (0.150 mL, 0.300 mmol). Después de 5 minutos la reacción se detuvo con MeOH (1.00 mL) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco (23.1 mg, 46%). ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 4H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 3.8, 9.3 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 2.0, 9.9 Hz, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 0.94 min, ES⁺ 460 (FA estándar).

60 Ejemplo 16: sulfamato de ((1*R,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-ciclopent-2-en-1-il)metilo y sulfamato de ((1*S,3S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-ciclopentil)metilo (compuestos I-20 y I-11)

Paso a: (*1S,2R,3S,5R*)-3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)methyl)-5-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol

5 Una solución de (*1R,2S,3R,5S*)-3-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (166 mg, 0.436 mmol, como se preparó en el ejemplo 15a), cloruro de *tert*-butildimetsiloxio (69.0 mg, 0.458 mmol) y 1*H*-imidazol (44.6 mg, 0.654 mmol) en DMF (2.00 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h se le agregó más cloruro de *tert*-butildimetsiloxio (6.00 mg, 0.0365 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de un tampón de gel de sílice eluyendo con 60% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (179 mg, 83%). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 495 (FA estándar).

10 15 Paso b: (*3aR,4S,6R,6aS*)-4-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)methyl)-6-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}tetrahidro-3*A*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-2-tiona

20 A una solución de (*1S,2R,3S,5R*)-3-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)methyl)-5-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol (179 mg, 0.362 mmol) en DMF (2.00 mL) en atmósfera de nitrógeno, se le agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol (72.3 mg, 0.406 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 3 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (158 mg, 81%). LC/MS: R_t = 2.24 min, ES⁺ 538 (FA estándar).

25 Paso c: 7-[(*1R,4R*)-4-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)methyl)ciclopent-2-en-1-il]-*N*-(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

30 A una solución de (*3aR,4S,6R,6aS*)-4-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)methyl)-6-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}tetrahidro-3*A*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-2-tiona (138 mg, 0.257 mmol) en THF (0.860 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina (0.147 mL, 0.793 mmol). La solución se agitó durante 10 min a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un aceite claro (~70% de pureza, 81.9 mg, 48%) LC/MS: R_t = 2.10 min, ES⁺ 462 (FA estándar).

35 Paso d: ((*1R,4R*)-4-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)metanol

40 A una solución de 7-[(*1R,4R*)-4-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)methyl)ciclopent-2-en-1-il]-*N*-(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (81.9 mg, 0.178 mmol) en piridina (0.800 mL) y THF (0.800 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota fluorhidrato de piridina (0.0500 mL, 0.555 mol). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un sólido blanco (~70% de pureza, 35.7 mg, 41%). LC/MS: R_t = 1.03 min, ES⁺ 347 (FA estándar).

45 Paso e: sulfamato de ((*1R,4R*)-4-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)metilo (compuesto I-20)

50 A una solución de ((*1R,4R*)-4-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)metanol (35.7 mg, 0.103 mmol) y piridina (0.0417 mL, 0.515 mmol) en AcCN (1.00 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó gota a gota una solución de clorosulfonamida 2.00 M en AcCN (0.260 mL, 0.520 mmol, como se preparó en el ejemplo 1j). La solución se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se partieron entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título como un sólido (28.9 mg, 66%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 6.89 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.14-6.12 (m, 1H), 6.04-5.97 (m, 2H), 5.89 (br s, 1H), 4.19 (dd, J = 1.2, 6.0 Hz, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1.24 min, ES⁺ 426 (FA estándar).

55 Paso f: sulfamato de ((*1S,3S*)-3-{4-[(*1S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo (compuesto I-11)

Una suspensión de sulfamato de ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)metilo (17.3 mg, 0.0406 mmol) y 10% de paladio sobre carbón (8.60 mg) en EtOAc (0.500 mL), se colocó en atmósfera de hidrógeno. Después de 3 h el matraz se purgó con nitrógeno y la suspensión se filtró a través de Celite eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco (10.8 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.36 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.91-5.87 (m, 1H), 5.41 (br s, 2H), 5.23-5.15 (m, 2H), 4.26 (dd, *J* = 5.8, 9.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 6.2, 9.8 Hz, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.24 min, ES⁺ 428 (FA estándar).

Ejemplo 17: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-41)

Paso a: *N*-(5-metilisoxazol-3-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Se agregaron 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (1.14 g, 7.43 mmol), (5-metil-3-isoxazolil)metilamina (1.00 g, 8.92 mmol) y DIPEA (1.94 mL, 11.1 mmol) a 1-butanol (9.13 mL). La mezcla se calentó a 190 °C durante 1600 segundos usando irradiación con microondas, en 3 lotes. Las reacciones combinadas se concentraron al vacío para dar un aceite marrón. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (1.22 g, 72%). LC/MS: R_t = 0.63 min, ES⁺ 230 (FA estándar).

Paso b: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-41)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1d-k usando *N*-(5-metilisoxazol-3-il)metil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina en el paso d. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.22 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.55-5.44 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 4.42 (dd, *J* = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.4, 9.8 Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H) ppm.

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

Ejemplo 18: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-anilino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-1-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-39)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 17a-b usando anilina en el paso a. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 2.89-2.73 (m, 1H), 2.37-2.15 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.03 min, ES⁺ 404 (FA estándar).

Ejemplo 19: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(2-(trifluorometil)bencil]amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-47)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 17a-b usando 2-(trifluorometil)bencilamina en el paso a. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.50-5.36 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.5, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (q, *J* = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 2.94-2.73 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.25 min, ES⁺ 486 (FA estándar).

Ejemplo 20: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-25)

Paso a: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-g usando ciclopropilmetilamina en el paso c. LC/MS: R_t = 0.90 min, ES⁺ 303 (FA estándar).

Paso b: 7[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]-N-(ciclopropilmetil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Se agitó (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (280 mg, 0.923 mmol) en DMF (3.00 mL). Se le agregó cloruro de *tert*-butildimetsiloxano (698 mg, 4.63 mmol) seguido de 1*H*-imidazol (142 mg, 2.08 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina (10.0 mg, 0.0818 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 × 15 mL). La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y

se concentró al vacío. El aceite resultante se secó en alto vacío durante toda la noche. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (203 mg, 41%). LC/MS: R_t = 2.16 min, ES⁺ 531 (FA estándar).

5 Paso c: ((1*S,2S,4R*)-2-{{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol

Se disolvió 7-[(1*R,3S,4S*)-3-{{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-metil)ciclopentil]-*N*-(ciclopropilmetil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (100. mg, 0.188 mmol) en THF (0.900 mL) y piridina (0.900 mL).

10 Se le agregó fluorhidrato de piridina (7 gotas) y la reacción se agitó durante 5 h. Se le agregó más fluorhidrato de piridina (3 gotas) y la reacción se agitó durante 2 h antes de ser detenida con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (3 × 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (47.0 mg, 50%).

15 LC/MS: R_t = 1.53 min, ES⁺ 417 (FA estándar).

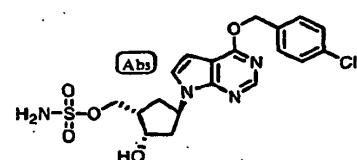
Paso d: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-2-{{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo

20 Se disolvió ((1*S,2S,4R*)-2-{{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (74.0 mg, 0.178 mmol) en AcCN (3.50 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó TEA (0.0500 mL, 0.355 mmol) seguida de una solución de clorosulfonamida 2.00 M en AcCN (0.178 mL, 0.356 mmol, como se preparó en el ejemplo 1j). La reacción se agitó durante 2 h, se detuvo con MeOH y se concentró al vacío. El material se utilizó en el paso siguiente sin purificación posterior LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 496 (FA estándar).

25 Paso e: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-25)

30 Se disolvió sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-2-{{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (88.0 mg, 0.178 mmol) en THF (1.00 mL) y piridina (3.00 mL). Se le agregó fluorhidrato de piridina (12 gotas) y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción se detuvo usando solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en DCM. El compuesto se volvió a purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en DCM para dar el compuesto del título (3.00 mg, 4.4%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.05(s, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.35-2.08 (m, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.33-1.03 (m, 3H), 0.93-0.77 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.85 min, ES⁺ 382 (FA estándar).

40 Ejemplo 21: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(4-clorobencil)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-34)



45 Paso a: 4-[(4-clorobencil)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

A una solución acuosa de hidróxido de potasio 0.375 M (26.2 mL, 9.83 mmol) se le agregó (4-clorofenil)metanol (464 mg, 3.26 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. Después se le agregó 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (500 mg, 3.26 mmol) y la mezcla se calentó a refluo a 130 °C. Después de 6 h, se le agregó más (4-clorofenil)metanol (100. g, 0.701 mmol) y la solución se calentó a 115 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Despues la solución se extrajo con EtOAc (2x) y DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 30% de EtOAc en DCM para dar el producto como un sólido blanco (210 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1.72 min, ES⁺ 260 (FA estándar).

Paso b: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(4-clorobencil)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-34)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1d-g y después en el ejemplo 2i-j, usando 4-[(4-clorobencilo)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidina en el paso 1d. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.35 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 5H), 6.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.54-5.46 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.8, 10.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.81 min, ES⁺ 453 (FA estándar).

Ejemplo 22: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(bencilsulfanil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-32)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-d y g-j. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.54 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.32-2.15 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.97 min, ES⁺ 435 (FA estándar).

15 Ejemplo 23: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4-clorobencilo)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-45)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 4-clorobencilamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.10 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 8.3, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 6.8, 10.0 Hz, 1H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5.39 min, ES⁺ 452 (FA estándar, método de pureza largo).

25 Ejemplo 24: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(3-clorobencilo)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-51)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 3-clorobencilamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.22 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 5H), 6.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 452 (FA estándar).

35 Ejemplo 25: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4-cloro-2-metilbencilo)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-48)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 4-cloro-2-metilbencilamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.12 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.50-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.11 min, ES⁺ 466 (FA estándar).

45 Ejemplo 26: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{4-[(2-metoxibencilo)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil}metilo (compuesto I-43)

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 2-metoxibencilamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.08 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.85 (dt, J = 0.8, 7.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.35-2.18 (m, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 448 (FA estándar).

55 Ejemplo 27: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(3,4-diclorobencilo)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil}metilo (compuesto I-24)

60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 3,4-diclorobencilamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.49 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 486 (FA estándar).

Ejemplo 28: sulfamato de {((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{4-[(1*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil}metilo (compuesto I-37)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (S)-(+)1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz,

1H), 2.93-2.76 (m, 3H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.17-1.82 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 129 min, ES⁺ 458 (FA estándar).

Ejemplo 29: sulfamato de ((1*S,2S,3S,4R*)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-22)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-d y g-j usando 4-clorobencilamina en el paso f. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.11 (s, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (dd, J = 3.6, 9.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.46 min, ES⁺ 468 (AA estándar).

Ejemplo 30: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{6-[(4-clorobencil)amino]-9*H*-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-23)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-f y en el ejemplo 2h-j, usando 4-clorobencilamina y 6-cloro-9*H*-purina en el paso 1c. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.51-4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.28-2.10 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 453 (AA estándar).

Ejemplo 31: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-46)

Paso a: 4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

Se agregó gota a gota una solución 3.00 M de cloruro de magnesio en THF (13.0 mL, 39.0 mmol) a una solución en agitación de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2.50 g, 16.3 mmol) y acetilacetonato férrico (700. mg 1.98 mmol) en THF (30.0 mL) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se vertió sobre una mezcla de hielo (100 mL) y cloruro de amonio (1.00 g) y se extrajo con cloroformo. Los volátiles se eliminaron al vacío y una cromatografía en columna C-18 eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de AcCN en agua con 0.1% de AA produjo el compuesto del título (1.50 g, 69%). LC/MS: R_t = 0.94 min, ES⁺ 134 (AA estándar).

Paso b: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-46)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-k usando 4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso c. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.69 (s, 1H), 7.68 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 7.5, 9.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.5, 9.9 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.36-2.05 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 0.50 min, ES⁺ 327 (FA estándar).

Ejemplo 32: sulfamato de {(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-[4-(2-feniletil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metilo (compuesto I-28)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31a-b usando cloro(2-feniletil)magnesio en el paso a. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.62 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.19-7.09 (m, 5H), 6.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 7.8, 9.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.31-2.01 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1.56 min, ES⁺ 417 (AA estándar).

Ejemplo 33: sulfamato de {(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-[4-(2-metil-2-fenilpropil)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil}metilo (compuesto I-50).

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 31a-b usando cloro(2-metil-2-fenilpropil)magnesio en el paso a. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.62 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.16-7.12, (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.49-4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.43 (s, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1.59 min, ES⁺ 445 (AA estándar).

Ejemplo 34: sulfamato de {(1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo y sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuestos I-9 y I-18)

Paso a: (1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-7-[(4*a*₆*S,6R,7aS*-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (123 mg, 0.238 mmol, preparada siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo

1a-f usando 2,4-dimetoxibencilamina en el paso c) y AcOH (1.00 mL, 17.6 mmol) en agua (0.500 mL) y THF (0.500 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM dio el compuesto del título (43.0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 0.15 min, ES⁺ 249 (FA estándar).

- 5 Paso b: (1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-({{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentanol}
- 10 A una solución de (1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (43.0 mg, 0.173 mmol) e imidazol (25.0 mg, 0.367 mmol) en DMF seca (2.00 mL) a 0 °C se le agregó cloruro de *tert*-butildimethylsilo (29.0 mg, 0.192 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró al vacío, el residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (50.8 mg, 81%), que se utilizó sin purificación posterior. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES⁺ 364 (FA estándar).
- 15 Paso c: acetato de (1*S,2S,4R*)-4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-({{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentilo}
- 20 A una solución de (1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-({{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentanol (125 mg, 0.345 mmol) en piridina (2.00 mL) a 0 °C se le agregó anhídrido acético (0.380 mL, 4.03 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. La capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (47.8 mg, 31%). LC/MS: R_t = 1.68 min, ES⁺ 447 (FA estándar).
- 25 Paso d: acetato de (1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentilo
- 30 A una solución de acetato de (1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-({{[tert-butil(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentilo (47.0 mg, 0.105 mmol) en una mezcla de THF (2.00 mL) y piridina (2.00 mL) se le agregó fluorhidrato de piridina (10 gotas). Después de 2 h, se le agregó más fluorhidrato de piridina (15 gotas) y la solución se agitó durante otras 2 h. La reacción se detuvo por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (29.0 mg, 83%). LC/MS: R_t = 0.76 min, ES⁺ 333 (FA estándar).
- 35 Paso e: acetato de (1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-{{(aminosulfonil)oxi}metil)ciclopentilo
- 40 Una solución de acetato de (1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentilo (63.0 mg, 0.190 mmol) y piridina (0.0800 mL, 0.989 mmol) en AcCN (5.00 mL) a 0 °C se agitó durante 15 min. Después se le agregó lentamente una solución 0.641 M de clorosulfonamida en AcCN (0.640 mL, 0.410 mmol), preparada como en el ejemplo 1j). Después de 2 h se agregó otra porción de solución de clorosulfonamida (0.72 mL, 0.462 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (78.0 mg, 100%). LC/MS: R_t = 0.81 min, ES⁺ 412 (FA estándar).
- 45 Paso f: sulfamato de {{(1*S,2S,4R*)-4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo y sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuestos I-9 y I-18)
- 50 A acetato de (1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-{{(aminosulfonil)oxi}metil)ciclopentilo puro (78.0 mg, 0.190 mmol) se le agregó una solución 7 M de amoniaco en MeOH (5.00 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una LC/MS mostró conversión parcial en el compuesto intermedio mono-acetilado, el producto deseado y algo de material de partida remanente. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en fase reversa para dar sulfamato de {{(1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metilo (0.900 mg, 1.3%) y sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (6.50 mg, 11%). Datos analíticos para sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-9): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.48 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.8, 1H), 5.65-5.48 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 1H), 2.42-2.13 (m, 6H), 2.18-1.93 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.98 min, ES⁺ 370 (FA estándar). Datos analíticos para sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-18): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0.85 min, ES⁺ 328 (FA estándar).

Ejemplo 35: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-26)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.09 (s, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1R), 4.16 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 2.86-2.70 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.07 min, ES⁺ 462 (FA estándar).

10 Ejemplo 36: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-{4-[(1-naftilmethyl)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il]ciclopentil)metilo (compuesto I-38)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 1-(1-naftilmethyl)metanamina en el paso f. ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.13 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1M, 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.3, 7.4 Hz, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H) ppm LC/MS: R_t = 1.24 min, 468 ES⁺ (FA estándar).

20 Ejemplo 37: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-[[4-(trifluorometil)bencil]amino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil)metilo (compuesto I-8)

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina en el paso f. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.08 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 2.3, 7.4 Hz, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.33 min, ES⁺ 486 (FA estándar).

30 Ejemplo 38: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-[[4-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-42)

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en el paso f. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.11 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.36 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 2.3, 7.4 Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.09-1.97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.29 min, ES⁺ 520 (FA estándar).

40 Ejemplo 39: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(2-diclorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-19)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 1-(2,4-diclorofenil)metanamina en el paso f. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 2H), 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1M, 5.54-5.37 (m, 1H), 4.92-4.74 (s, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.37 min, ES⁺ 488 (FA estándar).

50 Ejemplo 40: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(3,5-diclorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-16)

55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 1-(3,5-diclorofenil)metanamina en el paso f. ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 4.33 (dd, J = 2.1, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 2.4, 7.3 Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.38-2.13 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.38 min, ES⁺ 488 (FA estándar).

60 Ejemplo 41: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R,2S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-52)

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

65 Se disolvió (1*R,2S*)-1-aminoindan-2-ol (1.83 g, 12.3 mmol) en DCM (70.0 mL) y se le agregó TEA (3.42 mL, 24.5 mmol). Se agregó dicarbonato de di-*tert*-butilo (2.81 g, 12.9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (3.12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.55

min, ES⁺ 250 (AA estándar).

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

- 5 Una mezcla de [(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *tert*-butilo (680 mg, 2.73 mmol), DMF (21.1 mL), monóxido de bario (5.02 g, 32.7 mmol), hidróxido de bario (2.80 g, 16.4 mmol) y yodometano (1.70 mL, 27.3 mmol) se agitó durante toda la noche. Una LC/MS mostró que no quedaba material de partida. La reacción se detuvo por adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (3x), se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (178 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1.24 min, ES⁺ 264 (AA estándar).

Paso c: (1*R*,2*S*)-2-metoxindan-1-amina

- 15 A [(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de *tert*-butilo (253 mg, 0.961 mmol) se le agregó una solución 4.00 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5.00 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min, después de lo cual se separó un sólido blanco. La suspensión se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno para dar un sólido blanco, que se disolvió en agua. La solución se ajustó a pH 10 por adición de carbonato de sodio. Despues la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 × 30 mL) y los extractos orgánicos se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (150 mg, 99%). LC/MS: R_t = 0.85 min, ES⁺ 164 (AA estándar).

Paso d: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil]metilo (compuesto I-52)

- 25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (1*R*,2*S*)-2-metoxindan-1-amina en el paso f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.14 (m, 5H), 6.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.31-3.29 (m, 4H) 3.19-3.05 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.46 min, ES⁺ 474 (AA estándar).

- 30 Ejemplo 42: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo y sulfamato de- [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuestos I-14 y I-21)

- 35 Paso a: 3,3-dimetilindan-1-ona oxima

- A una solución de 3,3-dimetilindan-1-ona (1.16 g, 7.21 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1.31 g, 18.8 mmol) en MeOH (20.0 mL) se le agregó una solución de hidróxido de sodio (765 mg, 19.1 mmol) en agua (10.0 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y se particionó entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite (1.23 g, 97%). LC/MS: R_t = 1.61 min, ES⁺ 176 (AA estándar).

Paso b: 3,3-dimetilindan-1-amina

- 45 Se disolvió 3,3-dimetilindan-1-ona oxima (1.22 g, 6.96 mmol) en MeOH (20.0 mL) y se le agregó paladio (al 10% en peso sobre carbón, 50% humedecido en agua, 148 mg). La reacción se colocó en atmósfera de hidrógeno y se agitó durante toda la noche. Despues la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó bien con MeOH, y los filtrados se concentraron al vacío para dar el producto como un aceite gris (1.12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1.04 min, ES⁺ 162 (AA estándar).

- 50 Paso c: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo y sulfamato de- [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuestos I-14 y I-21)

- 55 Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-g y después en el ejemplo 2i-j usando 3,3-dimetilindan-1-amina en el paso 1c. La mezcla se separó en sus diastereoisómeros componentes mediante HPLC quiral (columna Chiralcap -AS-RH, 20 mm de DI x 250 mm, 5 μ, eluyendo con 55% de agua en AcCN con 0.1% de AA a 6 mL/minuto): Pico A - 21.4 min, sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo, enantiómero R (compuesto I-21). Pico B - 22.6 min, sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo, enantiómero S (compuesto I-14). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.16 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 5M, 6.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.51-5.38 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, J = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.6 Hz, 1H), 2.88-2.72 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 7.3, 12.4 Hz, 1H), 2.37-2.19 (m, 3H), 2.03 (ddd, J = 4.5, 92, 13.9 Hz, 1H), 1.93 (dd, J = 9.1, 12.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)

ppm. LC/MS: R_t = 1.66 min, ES⁺ 472 (AA estándar).

Ejemplo 43: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-14), síntesis quiral

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

A una solución de 3,3-dimetilindan-1-ona (925 mg, 5.77 mmol) y (*R*)-(−)-2-fenilglicinol (893 mg, 6.51 mmol) en tolueno (10.0 mL) se le agregó ácido p-toluenosulfónico monohidratado (62.5 mg, 0.328 mmol). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 90 min. En ese momento, la mezcla se enfrió y se diluyó con tolueno (10.0 mL). La mezcla se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (10.0 mL) y se enfrió a 0 °C. Se le agregó ácido acético (1.13 mL, 19.9 mmol) seguido de borohidruro de sodio (251 mg, 6.64 mmol) y se permitió que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se particionó entre DCM y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se concentró y una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 35% de EtOAc en DCM dio el compuesto del título (1.49 g, 74%). LC/MS: R_t = 1.92 min, ES⁺ 282 (AA estándar).

Paso b: (1*S*)-3,3-dimetilindan-1-amina

Se agregó gota a gota una solución de (2*R*)-2-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-2-feniletanol (1.44 g, 5.13 mmol) en MeOH (40.0 mL) a una solución en agitación de tetraacetato de plomo (3.75 g, 8.03 mmol) en MeOH (60.0 mL), a 0 °C en el transcurso de 20 min. Después de agitar durante 45 min, la reacción se detuvo por adición de una solución al 10% de carbonato de sodio en agua (76.0 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se le agregó DCM (200 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (50.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en metanol (190 mL) y se trató con solución acuosa de ácido clorhídrico 10.4 M (5.70 mL, 59.3 mmol). La mezcla resultante se calentó después a reflujo durante 16 h. La reacción enfriada se concentró al vacío y se particionó entre agua (150 mL) y éter dietílico (50.0 mL). La capa acuosa se ajustó hasta pH 10 por adición de carbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico (3 × 50.0 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM dio el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (420 mg, 51%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 7.34-7.14 (m, 4H), 4.45-4.37 (m, 1H), 2.38 (dd, *J* = 7.1, 12.4 Hz, 1H), 1.73 (br s, 2H), 1.60 (dd, *J* = 8.7, 12.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm.

Paso c: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-14)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-g y después en el ejemplo 2i-j usando (1*S*)-3,3-dimetilindan-1-amina en el paso 1c. Una HPLC quiral mostró la co-elución con el compuesto sintetizado en el ejemplo 42c, Pico B. Datos analíticos idénticos a los del ejemplo 42c.

Ejemplo 44: sal de potasio de sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-5-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-27)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 43a-b y después en el ejemplo 2f-j usando 5-cloroindan-1-ona en el paso 43a y (1*S*)-5-cloroindan-1-amina en el paso 2f. La sal de potasio se formó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 11. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.44 (qd, *J* = 4.6, 8.3 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 3.3, 8.6, 15.9 Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 2H), 2.64 (dtd, *J* = 3.5, 7.7, 11.2 Hz, 1H), 2.38-2.14 (m, 3H), 2.05 (dd, *J* = 4.4, 8.6 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.58 min, ES⁺ 478 (AA estándar).

Ejemplo 45: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-36)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, usando 5-fluoroindan-1-ona. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 3.6 Hz 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6, 9.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 2.10-1.97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.56 min, ES⁺ 462 (AA estándar).

Ejemplo 46: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-33)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, usando 5-bromoindan-1-ona. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.49-5.41 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 438. (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.4, 9.7$ Hz, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.64$ min, $\text{ES}^+ 524$ (AA estándar).

Ejemplo 47: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo (compuesto I-5)

10 Paso a: (1S,5S)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ol

A una solución de (1S,5S)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (1.14 g, 9.99 mmol) en DCM (50.0 mL) se le agregó TEA (4.18 mL, 30.0 mmol) y DMAP (60.0 mg, 0.491 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, se le agregó tert-butilclorodifenilsilano (3.90 mL, 15.0 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una TLC indicó la conversión completa, y la reacción se detuvo por adición de MeOH (1.00 mL). La concentración al vacío y una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en hexanos dieron el compuesto del título (2.88 g, 86%). LC/MS: $R_t = 2.51$ min, $\text{ES}^+ 353$ (AA estándar).

20 Paso b: (5S)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ona

Se disolvió (1S,5S)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ol (460. mg, 1.30 mmol) en DCM (15.0 mL) y se le agregó dicromato de piridinio (1.47 g, 3.91 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual una LC/MS indicó la conversión completa. La mezcla se diluyó con DCM (15.0 mL), se filtró y se concentró al vacío. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en hexanos dio el compuesto del título (400. mg, 79%). LC/MS: $R_t = 2.42$ min, $\text{ES}^+ 351$ (AA estándar).

25 Paso c: (1S,5S)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)-2-metilciclopent-2-en-1-ol

Una solución de (5S)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)ciclopent-2-en-1-ona (250. mg, 0.713 mmol) en éter dietílico (10.0 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta -40 °C y se le agregó lentamente una solución 1.60 M de metillitio en éter dietílico (0.579 mL, 0.926 mmol), y la mezcla se agitó a -40 °C durante 3 h. Una TLC indicó la conversión completa y la reacción se detuvo por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5.00 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10.0 mL), se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos dio el compuesto del título (190 mg, 73%). La estereoquímica del producto se confirmó usando un análisis ROESY. LC/MS: $R_t = 2.55$ min, $\text{ES}^+ 367$ (AA estándar).

30 Paso d: (1S,5S)-5-(hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol

40 A una solución de (1S,5S)-5-({[tert-butil(difenil)silil]oxi}metil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol (560 mg, 1.53 mmol) en THF (29.5 mL) a 0 °C se le agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio 1.00 M en THF (3.06 mL, 3.06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el cual se concentró el solvente al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 a 100% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título (181 mg, 92%). LC/MS: $R_t = 0.76$ min, $\text{ES}^+ 129$ (AA estándar).

45 Paso e: (1S,2R,3S,5S)-3-(Hidroximetil)-2-metil-6-oxabicielo[3.1.0]hexan-2-ol

50 A una solución de (1S,5S)-5-(hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol (0.181 g, 0.00141 mol) en DCM (18.0 mL) se le agregó bicarbonato de sodio (237 mg, 2.82 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le agregó ácido 3-cloroperbenzoico (380. mg, 1.69 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El solvente se eliminó al vacío y una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en DCM dio el compuesto del título (200 mg, 98%). LC/MS: $R_t = 0.52$ min, $\text{ES}^+ 145$ (AA estándar).

55 Paso f: (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)-1b-metilhexahidrooxireno[4,5]-ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina

60 A una solución de (1S,2R,3S,5S)-3-(hidroximetil)-2-metil-6-oxabicielo[3.1.0]-hexan-2-ol (200 mg, 1.39 mmol) en DCM (13.0 mL) a 0 °C se le agregó dimetoxi(4-metoxifenil)metano (0.709 mL, 4.16 mmol) seguido de *p*-toluenosulfonato de piridinio (35.0 mg, 0.139 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una TLC mostró la conversión completa. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% de EtOAc en hexanos dio el compuesto del título (215 mg, 59%). LC/MS: $R_t = 1.72$ min, $\text{ES}^+ 263$ (AA estándar).

65 Paso g: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metilo (compuesto I-5)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1d-i usando

(1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-metoxifenil)-1b-metilhexahidrooxireno-[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina y 4-clorobencilamina en el paso d. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.82 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.41 (dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.2, 10.0$ Hz, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.39-2.16 (m, 4H), 1.47 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.55$ min, ES^+ 466 (AA estándar).

5 Ejemplo 48: sulfamato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroximetilciclopentilmetilo (compuesto I-30)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 47 usando (S)-(+)1-aminoindano en el paso g. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.5 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.61-5.56 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 4.42 (dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.07 (m, 5H), 1.48 (s, 3H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.57$ min, ES^+ 458 (AA estándar).

15 Ejemplo 49: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[(2-(difluorometoxi)bencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroximetilciclopentilmetilo (compuesto I-2)]

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando 2-difluorometoxibencilamina en el paso f. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.10 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.87 (t, $J = 74.2$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.45-5.20 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.49-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.03$ min, ES^+ 484 (FA estándar).

25 Ejemplo 50: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-etenil-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroximetilciclopentilmetilo (compuesto I-44)]

Paso a: 5-yodo-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

30 A una solución de 7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (363 mg, 0.995 mmol, preparada como en el ejemplo 1a-f) en DCM (15.0 mL) se le agregó N-yodosuccinimida (256 mg, 1.14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 a 100% de EtOAc en hexanos dio el compuesto del título (253 mg, 52%). LC/MS: $R_t = 2.03$ min, ES^+ 492 (AA estándar).

35 Paso b: 7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-5-[(trimetilsilil)etenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidina

40 A una suspensión de 5-yodo-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (337 mg, 0.685 mmol), yoduro de cobre(I) (26.0 mg, 0.137 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (48.0 mg, 0.0684 mmol) y DIPEA (0.240 mL, 1.38 mmol) en DMF (20.0 mL) se le agregó etiniltrimetilsilano (188 mg, 1.91 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se detuvo por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Una cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 75% de EtOAc en hexanos dio el compuesto del título (314 mg, 99%). LC/MS: $R_t = 2.38$ min, ES^+ 462 (AA estándar).

45 Paso c: 5-etenil-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina

50 Se agregó carbonato de potasio (191 mg, 1.38 mmol) a una solución de 7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-5-[(trimetilsilil)etenil]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidina (314 mg, 0.680 mmol) en MeOH (10.0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite (215 mg, 81%). LC/MS: $R_t = 1.94$ min, ES^+ 390 (AA estándar).

55 Paso d: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-etenil-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroximetilciclopentilmetilo (compuesto I-44)]

60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1g-j, usando 5-etenil-7-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidina en el paso g. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.63 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.47-5.58 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.36 (dd, $J = 7.5, 9.5$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 7.5, 10.0$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.33-2.20 (m,

2H), 2.00-2.12 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 351 (AA estándar).

Ejemplo 51: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-[(1*S*)-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-61)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (*R*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en el paso f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.27 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 3.21 Hz, 1H) 7.30-7.24 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.5, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.64, 8.64 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.93 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 6.99, 6.99 Hz, 1H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 9.76, 7.49 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 9.75, 7.44 Hz, 1H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 2H), 238-2.04 (m, 5H), ppm. LC/MS: R_t = 1.10 min, ES⁺ 462 (FA estándar).

Ejemplo 52: sulfamato de [(1*R,2R,4S*)-4-(4-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-62)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en el paso f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.48-5.41 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 73.9, 8.8 Hz, 1H), 3.20-3.1.1 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 284-2.75 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.07 min, ES⁺ 480 (FA estándar).

Ejemplo 53: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-[(1*R*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-63)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (*R*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en el paso f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.64 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.91 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.51-5.39 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.7, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 298-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.11-1.98 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 478 (FA estándar).

Ejemplo 54: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-((*S*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-64)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (*S*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamina en el paso f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.30 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.69-5.50 (m, 2H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.5 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.40-2.06 (m, 5H). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES⁺ 478 (AA estándar).

Ejemplo 55: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(4-[(1*R*)-4-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-65)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, usando 4-bromoindan-1-ona. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.17 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.6 Hz, 9.7 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3 Hz, 9.7 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 3.2 Hz, 9.1 Hz, 16.3 Hz, 1H), 2.89 (td, *J* = 8.4 Hz, 16.6 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65 (dtd, *J* = 3.3 Hz, 8.0 Hz, 12.7 Hz, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.05 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.66 min, ES⁺ 524 (AA estándar).

Ejemplo 56: sulfamato de [(1*R,2R,4S*)-4-(4-[(1*S*)-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo (compuesto I-66)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, usando 7-fluoroindan-1-ona. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 236-218 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 462 (ácido fórmico estándar).

Paso a: 1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol

Se cubrió magnesio (5.02 g, 0.206 mol) con éter seco (50 mL, 0.5 mol) en atmósfera de nitrógeno. Se agregó yodo (0.254 g, 0.001 mol) a la reacción, seguido de aproximadamente 1 mL de una solución de 1-cloro-4-(clorometil)benceno (32.20 g, 0.200 mol) en éter (25.0 mL, 0.238 mol). Se observó una reacción exotérmica y la mezcla alcanzó el refluo. Se continuó con la adición lenta de solución en el transcurso de 90 minutos para mantener un refluo

suave. Al completarse la adición, la reacción se calentó durante 30 minutos a 45 °C. Después la reacción se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó lentamente isobutilaldehído (25.19 mL, 0.2774 mol) en éter (20 mL, 0.2 mol) en el transcurso de 2 horas a 0 °C. Al completarse la adición se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con hielo (200 g) y se acidificó con HCl 2 M (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con más éter. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 10% de metanol en diclorometano para dar el producto 17.8 g (45%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.22 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 3.3 Hz, 13.7 Hz, 1F), 2.58 (dd, J = 9.4 Hz, 13.7 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 6.5 Hz, 12.9 Hz, 1H), 1.45 (s, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

10 Paso b: 6-cloro-1,1-dimetilindano

Se agregó con cuidado ácido sulfúrico concentrado (45.0 mL) a agua (5.00 mL) y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se le agregó 1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol (17.8 g, 0.0896 mol) en porciones, en el transcurso de 30 minutos. Después de la adición, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla se vertió sobre hielo y la capa acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y después se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo. El residuo se purificó por filtración a través de un tampón de sílice, eluyendo con diclorometano, para dar el producto (12.6 g, 78%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.10 (m, 3H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).

20 Paso c: 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona

Se disolvió 6-cloro-1,1-dimetilindano (2.19 g, 0.0121 mol) en acetona (50 mL) y se le agregó una solución 1.41 M de sulfato de magnesio en agua (9.02 mL), seguido de permanganato de potasio (3.83 g, 0.0242 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se agregó agua:isopropanol 1:1 a la mezcla y esto se agitó durante 1 hora. Después la mezcla se evaporó hasta un residuo acuoso y se le agregó acetato de etilo. La mezcla se filtró, se lavaron los sólidos recogidos con EtOAc y los filtrados se separaron. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20 a 100% de diclorometano en hexanos para dar el producto 1.25 g (46%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ) 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.60 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

30 Paso d: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-(4-((1*S*)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-67)

35 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 44, usando 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.16 (bs, 1H); 7.22 (bs, 1H); 7.20 (d, J = 3.77 Hz, 1H); 7.16-7.14 (m, 2H); 6.62 (d, J = 3.51 Hz, 1H); 5.91 (t, J = 7.28 Hz, 1H); 5.50-5.40 (m, 1H); 4.49 (t, J = 3.01 Hz, 1H); 4.33 (dd, J = 7.78, 2.00 Hz); 4.16 (dd, J = 7.28 Hz, 2.51 Hz); 2.85-2.74 (m, 1H); 2.53-2.45 (m, 1H); 2.37-2.18 (m, 3H); 2.08-1.94 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.28 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1.42 min, ES⁺ 506 (FA estándar).

40 Ejemplo 57: sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-68)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-g y después en el ejemplo 2i-j, usando (S)-1-aminoindano y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso 1c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.30-7.14 (m, 5H), 5.82 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.35(dd, J = 9.72, 7.37 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 9.72, 7.37 Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.50 min, ES⁺ 462 (FA estándar).

50 Ejemplo 58: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-4-(5-fluoro-4-[(1*R,2S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metilo (compuesto I-69)

55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1a-g y después en el ejemplo 2i-j, usando (1*R,2S*)-2-metoxiindan-1-amina y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso 1c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 4H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.34-2.16 (m, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1.55 min, ES⁺ 492 (ácido fórmico estándar).

60 Ejemplo 59: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R,2S*)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-70)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 41a-d, usando yoduro de etilo en el paso b. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.19 (s, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 5.1

Hz, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz), 0.97-0.90 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.59$ min, $ES^+ 488$ (AA estándar).

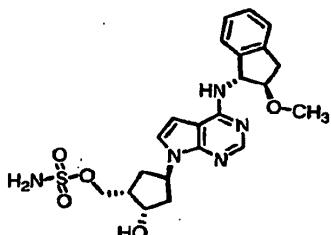
5 Ejemplo 60: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-{[(1*R,2S*)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-54)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 41a-d, usando yoduro de isopropilo en el paso b. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 6.67 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.51-5.44 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 2H), 4.37 (dd, $J = 7.6, 9.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 7.3, 9.7$ Hz, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.37-2.00 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). LC/MS: $R_t = 1.68$ min, $ES^+ 502$ (AA estándar).

15 Ejemplo 61: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-{[(1*R,2S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-71)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (1*R,2S*)-2-hidroxiindan-1-amina en el paso f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.68 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.53-5.40 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.5$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 0.90$ min, $ES^+ 460$ (ácido fórmico estándar).

25 Ejemplo 62: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-{[(1*R,2R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino}-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-72)



Paso a: 2-[(1*R,2R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

30 Una suspensión de (1*R,2R*)-1-aminoindan-2-ol (1.40 g, 0.00938 mol), anhídrido ftálico (1.39 g, 0.00938 mol) y N,N-diisopropiletilamina (1.63 mL, 0.00935 mol) en tolueno (141 mL) en un balón de 250 mL equipado con una trampa de Dean-Stark y un condensador, se agitó a refluo en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Una TLC mostró la conversión completa del material de partida en una mancha con un R_t mayor. El 1H NMR de una alícuota de muestra particionada entre EtOAc y agua, confirmó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró hasta un sólido blanco pálido y marrón pálido, se volvió a disolver en EtOAc (25 mL), se lavó con HCl 1 N (2×10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (1×10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (1×10 mL), se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó en alto vacío para dar el producto como un sólido blancuzco (2.53 g, 97%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, δ): 7.86-7.84 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.26-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 7.5, 16.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 6.8, 15.8$ Hz, 1H), 2.12 (s, 1H) ppm.

Paso b: 2-[(1*R,2R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

45 A una solución de 2-[(1*R,2R*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (0.860 g, 0.00308 mol) en THF (30 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le agregó una solución 1.0 M de hexametildisilazida de litio en THF (3.39 mL, 0.00339 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, seguido de la adición de yoduro de metilo (0.575 mL, 0.00924 mol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó en agitación y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente en el transcurso de 18 h. La reacción se controló por 1H NMR. 50 La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta 0 °C. A la mezcla de reacción se le agregó una solución 1.0 M de hexametildisilazida de litio en THF (3.39 mL, 0.00339 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, seguido de la adición de yoduro de metilo (0.575 mL, 0.00924 mol). Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 22 h. Una 1H NMR indicó 80:20 de producto/material de partida. La reacción se detuvo con solución acuosa de HCl 1 N y después se concentró al vacío. El residuo se partió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo

con un gradiente de hexanos a 10% de EtOAc en hexanos, para obtener el producto (4.18 g, 46%). LC/MS: $R_t = 1.90$ min, ES⁺ 294 (AA estándar).

Paso c: (1*R,2R*)-2-metoxindan-1-amina

A una mezcla de 2-[(1*R,2R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (4.13 g, 0.00141 mol) en etanol (3.38 mL) en atmósfera de argón se le agregó hidrazina (0.0442 mL, 0.0580 mol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Un subproducto sólido blanco se separó de la solución. Una TLC mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se suspendió en DCM y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. Una ¹H NMR mostró que la reacción no se había completado. Por lo tanto, el aceite amarillo se agitó a refluo durante 3 h. Una LCMS confirmó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró al vacío, se trituró con DCM, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto como un aceite amarillo (0.154 g, 64%). LC/MS: $R_t = 0.68$ min, ES⁺ 164 (AA estándar).

Paso d: sulfamato de [(1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R,2R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil]metilo (compuesto I-70)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2a-j usando (1*R,2R*)-2-metoxiindan-1-amina en el paso f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.18 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 7.15-7.14 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 7.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (dd, $J = 7.3, 15.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 6.8, 15.7$ Hz, 1H), 2.83-2.77 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.94 (s, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1.51$ min, ES⁺ 474 (AA estándar).

Ejemplo 63: 2-((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etanosulfonamida (compuesto I-59)

Paso a: 7-[(1*R,3S,4S*)-3-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-4-([tert-butil(dimetil)silil]oximetil)ciclopentil]-*N*-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

Se disolvieron (1*S,2S,4R*)-4{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroximetil)ciclopentanol (0.787 g, 0.00216 mol), 1*H*-imidazol (0.588 g, 0.00864 mol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0.022 g, 0.00018 mol) en *N,N*-dimetilformamida (24 mL) en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, se le agregó más cloruro de tert-butildimethylsilo (0.500 g, 0.00332 mol) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se detuvo con solución saturada de cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano para dar 1.17g (92%) del compuesto del título. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8.40 (s, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 7.3$ Hz, 15.3 Hz, 1H), 5.46 (ddd, $J = 4.3$ Hz, 8.5 Hz, 18.1 Hz, 1H), 4.48 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 7.2$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.8$ Hz, 9.9 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (dtd, $J = 4.0$ Hz, 7.6 Hz, 11.7 Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 0.90 (s, 18H), 0.08 (s, 12H).

Paso b: ((1*S,2S,4R*)-2-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol

Se disolvió 7-[(1*R,3S,4S*)-3-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-4-([tert-butil(dimetil)silil]oximetil)ciclopentil]-*N*-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1.66 g, 0.00280 mol) en una mezcla de tetrahidrofurano (6.6 mL), agua (6.6 mL, 0.36 mol) y ácido acético (19 mL, 0.34 mol). Después la solución se calentó a 40 °C durante toda la noche. Después la mezcla se enfrió y se evaporó, se hizo azeotropa con tolueno (2 × 50 mL) y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 100% de acetato de etilo en diclorometano para dar el producto como un sólido blanco, 1.05 g (74%). LC/MS: $R_t = 1.68$ min, ES⁺ 479 (AA estándar).

Paso c: (1*R,2S,4R*)-2-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-4{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentancarbaldéhido

Se disolvió ((1*S,2S,4R*)-2-[tert-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (257.0 mg, 0.0005369 mol) en cloruro de metileno (10.0 mL) en atmósfera de argón. Despues se agregaron *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (126 mg, 0.00107 mol) y tamices moleculares de 4 Å (250 mg, recién secados a la llama) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Despues se le agregó perrutenoato de tetrapropilamonio VII (18.9 mg, 0.0000537 mol) y la solución verde oscuro resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tampón de gel de sílice, eluyendo con DCM (20 mL), seguido de acetato de etilo al 50% en DCM (150 mL). El eluido se evaporó para proporcionar el producto como un aceite verde claro transparente. El residuo se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

Paso d: (*E*)-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilenosulfonato de etilo

5 A una solución en agitación de éster etílico del ácido (diptoxtifosforil)-metanosulfónico (285 mg, 0.00110 mol) en tetrahidrofuran (5.0 mL) se le agregó gota a gota, n-butillitio 25 M en hexano (440 μ L, 0.00110 mol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esta solución se le agregó, gota a gota, una solución de (1*R*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopantanocarbaldehído (212.0 mg, 0.0004447 mol) en tetrahidrofuran (5.0 mL) a -78 °C. La solución rosada resultante se agitó durante 1.5 h a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó y se detuvo por adición de NH₄Cl saturado (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 \times 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con 30 a 50% de acetato de etilo en hexano para dar el producto como un aceite incoloro, 132 mg (51%). LC/MS: R_t = 2.55 min, ES⁺ 583 (AA estándar).

10 15 Paso e: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanosulfonato de etilo

20 Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilenosulfonato de etilo (132.0 mg, 0.0002265 mol) en etanol (8.0 mL) y se le agregó borohidruro de sodio (42.8 mg, 0.00113 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se detuvo con solución de NH₄Cl y se concentró para eliminar el etanol. El residuo acuoso se extrajo después con diclorometano y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice 15% de acetato de etilo en diclorometano para dar el producto, 92 mg (69%). LC/MS: R_t = 2.51 min, ES⁺ 585 (AA estándar).

25 Paso f: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanosulfonato de *N,N,N*-tributilbutan-1-amonio

30 30 Se disolvieron 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilenosulfonato de etilo (92 mg, 0.0001573 mol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (62.0 mg, 0.000168 mmol) en acetona (2.5 mL, 0.034 mol) y la mezcla se calentó usando irradiación con microondas a 140 °C durante 70 segundos. La mezcla de reacción enfriada se concentró hasta sequedad para dar el producto crudo, 140 mg. LC/MS: R_t = 1.75 min, ES⁺ 557 (AA estándar).

35 35 Paso g: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanosulfonamida

40 Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanosulfonato de *N,N,N*-tributilbutan-1-amonio (66.0 mg, 0.0000744 mol) en cloruro de metileno (2.0 mL, 0.031 mol) y se le agregó N,N-dimetilformamida (5.50 μ L, 0.0000710 mol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se le agregó gota a gota cloruro de tionilo (50.0 μ L, 0.000685 mol). La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró hasta sequedad. El residuo se volvió a hacer azeotropo con tolueno. El residuo se eluyó a través de un cartucho de sílice (~3 g) con 0 a 10% de THF/DCM para dar el producto intermedio cloruro de ácido, 42 mg. El cloruro de ácido se tomó después en una solución 0.500 M de amoniaco en 1,4-dioxano (5.00 mL) y la solución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se evaporó y el residuo se partió entre DCM y agua. La fase orgánica se evaporó para dar el producto crudo, 35 mg (85%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES⁺ 556 (AA estándar).

50 50 Paso h: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etanosulfonamida (compuesto I-59)

55 Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanosulfonamida (32 mg, 0.000057 mol) en tetrahidrofuran (1.0 mL, 0.012 mol) y se le agregó una solución 1.00 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofuran (0.100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con un poco de agua y después se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% de (EtOAc:EtOH 9:1) en DCM, dio el producto deseado (9 mg, 40%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (dddd, *J* = 4.2 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.13 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 249 (m, 1H), 2.35 (ddd, *J* = 1.2 Hz, 8.1 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.05 (m, 6H). LC/MS: R_t = 1.07min, ES⁺ 442 (AA estándar).

Ejemplo de referencia 64: (*E*)-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilenosulfonamida (compuesto I-73)

Paso a: $\{(E)\text{-}2\text{-}((1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{vinil]sulfonil}\}carbamato$ de *tert*-butilo

5 Se disolvió $\{(difenilfosforil)metil\}sulfonil\}carbamato$ de *tert*-butilo (602 mg, 1.45 mmol) en THF (50.0 mL) en atmósfera de argón, se le agregó una solución 1.60 M de *n*-butillitio en hexano (1.81 mL, 2.89 mmol) a -50 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se agregó a la mezcla una solución de $(1R,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentanocarbaldehido$ (300 mg, 0.60 mmol) en THF (8.0 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de detener mediante adición de agua (200 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 60% de EtOAc en hexano para dar el compuesto del título (84.0 mg, 21%). LC/MS: R_t = 1.90 min, ES⁺ 654 (FA estándar).

10 15 Paso b: $(E)\text{-}2\text{-}((1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{etilenosulfonamida}$

20 Se disolvió $\{(E)\text{-}2\text{-}((1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{vinil]sulfonil}\}carbamato$ de *tert*-butilo (120 mg, 0.17 mmol) en DCM (10.0 mL) en atmósfera de argón y se le agregó EtOH (0.05 mL, 8.72 mmol) a temperatura ambiente. A esta mezcla se le agregó ZnBr₂ (0.10 mg, 0.44 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Después de detener mediante adición de agua (20 mL), la mezcla se agitó durante 1 h y después se extrajo con DCM (30 mL × 3). La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (91.8 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1.64 min, ES⁺ 554 (FA estándar).

25 Paso c: $(E)\text{-}2\text{-}((1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}-2\text{-hidroxiciclopentil}\text{etilenosulfonamida}$ (compuesto I-73)

30 35 Se disolvió $(E)\text{-}2\text{-}((1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,1\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{etilenosulfonamida}$ (30 mg, 0.05 mmol) en THF (2.00 mL). A esta solución se le agregó a temperatura ambiente una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (0.08 mL, 0.08 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición de solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). La capa orgánica se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 15% de MeOH en DCM para dar el compuesto del título (21.3 mg, 81%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.27-7.11 (m, 5H), 6.88 (dd, J = 7.8, 15.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 1.0, 15.1 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.7, 7.8 Hz, 1H), 5.47 (ddd, J = 4.6, 8.6, 18.1 Hz, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.05 (ddd, J = 3.4, 8.8, 15.8 Hz, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.44 (dt, J = 10.0, 13.8 Hz, 1H), 2.37 (ddd, J = 1.8, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = -4.6, 8.3, 13.8 Hz, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5.00 min, ES⁺ 440 (FA pureza largo).

Ejemplo 65: $N\text{-}\{[(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}-2\text{-hidroxiciclopentil}\text{metil}\}sulfamida$ (compuesto I-56)

45 Paso a: $(\text{aminosulfonil})\{[(1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{metil}\}carbamato$ de *tert*-butilo

50 Se disolvieron $((1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{metanol}$ (700.0 mg, 0.001462 mol), N-Boc-sulfonamida (398 mg, 0.00203 mol) y trifenilfosfina (575 mg, 0.00219 mol) en acetato de etilo (28 mL, 0.28 mol) a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. Se le agregó azodicarboxilato de dietilo (350.0 μL, 0.002223 mol) en 2-3 min y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla enfriada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 10 a 100% de acetato de etilo en hexanos para dar el producto como un sólido blanco, 636 mg (66%). LC/MS: R_t = 2.55 min, ES⁺ 657 (AA estándar).

55 Paso b: $(\text{aminosulfonil})\{[(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}-2\text{-hidroxiciclopentil}\text{metil}\}carbamato$ de *tert*-butilo

60 Se disolvió $(\text{aminosulfonil})\{[(1S,2S,4R)\text{-}2\text{-}\{[\text{tert-butil(dimetil)silil]oxi]\}\text{-}4\text{-}\{4\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-dihidro-1H-inden-1-ilamino]\}-7H\text{-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]\}ciclopentil}\text{metil}\}carbamato$ de *tert*-butilo (457 mg, 0.000696 mol) en tetrahidrofurano (10.0 mL), ácido clorhídrico acuoso 1.00 M (10.0 mL) y etanol (10.0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó bicarbonato de sodio (842 mg, 0.0100 mol) a la mezcla seguido de agua (10 mL). Después la mezcla se concentró hasta un volumen de ~20 mL y este residuo acuoso se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Las fases orgánicas separadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 100% de acetato de etilo para dar el producto, 362 mg (96%). LC/MS: R_t = 1.77 min, ES⁺ 543

(AA estándar).

Paso c: *N*-[((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]sulfamida (compuesto I-56)

Se disolvió (aminosulfonil) {[(1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo(2,3-*d*)pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]carbamato de *tert*-butilo (345 mg, 0.000636 mol) en cloruro de metileno:ácido trifluoroacético 2:1 (20 mL:10 mL) y se dejó en reposo durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con tolueno (30 mL) y se evaporó hasta sequedad. Después el residuo se volvió a someter a las mismas condiciones y se hizo azeótropo con tolueno después de haberse completado la reacción. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 5 a 10% de metanol en diclorometano para dar el producto, 135 mg (48%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H) 5.43 (ddd, *J* = 4.6 Hz, 8.5 Hz, 17.8 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, *J* = 7.1 Hz, 12.9 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 3.3 Hz, 8.7 Hz, 15.4 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 1.5 Hz, 8.0 Hz, 13.8 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.45 min, ES⁺ 443 (AA estándar).

Ejemplo 66: *N*-[((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*R,2S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]sulfamida (compuesto I-74)

El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 64a-b y el ejemplo 66a-c partiendo de (1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*R,2S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (Ejemplo 41). ¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.20 (s, 1H), 7.21 (m, 5H), 6.66 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H) 5.92 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H) 5.43 (m, 1H), 4.47 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.30 (dt, *J* = 2.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.27 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 4.7 Hz, 9.0 Hz, 13.6 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 6.88 min, ES⁺ 473 (AA pureza).

Ejemplo de referencia 67: *N*-[((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]-*N*-metilsulfamida (compuesto I-75)

Paso a: *N*-[((1*S,2S,4R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]-*N*-metilsulfamida

Se disolvió (aminosulfonil) ((1*S,2S,4R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]carbamato de *tert*-butilo (108 mg, 0.000164 mol) en tetrahidrofurano (2.0 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se le agregó tetrahidroaluminato de litio (12.5 mg, 0.000329 mol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 80 minutos. Después la reacción se enfrió, se detuvo con agua y se acidificó a ~pH 6 con HCl 1 M. Después esta mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica separada se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 10 a 100% de acetato de etilo en hexanos, para dar el producto. 25 mg (27%). LC/MS: R_t = 2.34 min, ES⁺ 571 (AA estándar).

Paso b: *N*-[((1*S,2S,4R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]-*N*-metilsulfamida (compuesto I-75)

Se disolvió *N*-[((1*S,2S,4R*)-2-[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]-*N*-metilsulfamida (25.0 mg, 0.0000438 mol) en tetrahidrofurano (2.0 mL), etanol (2.0 mL) y ácido clorhídrico 1.00 M en agua (2.0 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se evaporó hasta sequedad y el residuo se disolvió en metanol y se trató con solución 7.00 M de amoníaco en metanol (0.1 mL). Los solventes se volvieron a evaporar y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 2 a 10% de metanol en diclorometano para dar el producto, 9.8 mg (49%). ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.19 (m, 5H), 6.62 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 5.84 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.43 (ddd, *J* = 4.5 Hz, 8.6 Hz, 12.8 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 8.1 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 7.2 Hz, 13.7 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 3.3 Hz, 8.8 Hz, 15.8 Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 1.1 Hz, 7.8 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.99 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 457 (AA estándar).

Ejemplo 68: metanosulfonato de ((1*S,2S,4R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo (compuesto I-76).

Paso a: metanosulfonato de ((1*S,2S,4R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metilo

Se disolvió ((1*S,2S,4R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)sili]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (0.345 g, 0.721 mmol) en cloruro de metileno (5.00 mL, 78.0 mmol) en atmósfera de argón. Se le agregó trietilamina (0.251 mL, 1.80 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó cloruro de metanosulfonilo (0.0669 mL, 0.865 mmol) en una porción. La solución se agitó a 0 °C en atmósfera de argón durante

30 minutos. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0.415 g, 89%). LC/MS: $R_t = 2.45$ min, ES⁺ 557 (FA estándar).

- 5 Paso b: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)acetonitrilo.

10 Se disolvió metanosulfonato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo (0.415 g, 0.641 mmol) en dimetilsulfóxido (7.00 mL, 98.6 mmol) en atmósfera de argón. Se le agregó cianuro de sodio (0.166 g, 3.28 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se calentó durante otras 24 h a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de EtOAc en cloruro de metileno, para dar el compuesto del título (0.306 g, 98%). LC/MS: $R_t = 1.85$ min, ES⁺ 488 (FA estándar).

15 Paso c: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)acetaldehido

20 Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)acetonitrilo (0.150 g, 0.308 mmol) en cloruro de metileno en atmósfera de argón, y se enfrió a -78 °C. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en cloruro de metileno, 0.340 mL, 0.340 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Después de una segunda adición de hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en cloruro de metileno, 0.340 mL, 0.340 mmol), la solución se agitó durante otros 30 minutos a -78 °C. Se hizo una tercera adición de hidruro de diisobutilaluminio (1.0 M en cloruro de metileno, 0.340 mL, 0.340 mmol) y la solución se agitó durante otros 30 minutos a -78 °C. La reacción se detuvo con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio tetrahidratado. Se agregó EtOAc y la mezcla se agitó hasta que las capas se tornaron transparentes. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0.160 g, 100%). LC/MS: $R_t = 1.80$ min, ES⁺ 491 (FA estándar).

25 Paso d: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)etanol

30 Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)acetaldehido (0.164 g, 0.314 mmol) en metanol (5.00 mL, 123 mmol) en atmósfera de argón y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó tetrahidroborato de sodio (0.0291g, 0.754 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se le agregó más tetrahidroborato de sodio (0.0143g, 0.377 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se detuvo con agua, se extrajo con EtOAc, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en cloruro de metileno, para dar el compuesto del título (0.0694 g, 45%). LC/MS: $R_t = 1.65$ min, ES⁺ 494 (FA estándar).

35 Paso e: sulfamato de 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)etilo

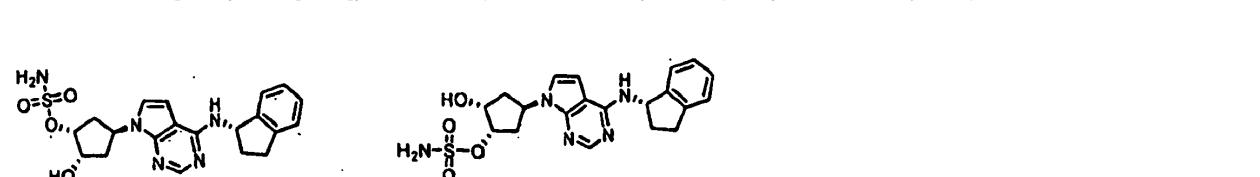
40 Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)etanol (0.0694 g, 0.141 mmol) en acetonitrilo (3.00 mL, 57.4 mmol) y cloruro de metileno (2.00 mL, 31.2 mmol) en atmósfera de argón. Se le agregó trietilamina (0.0589 mL, 0.422 mmol) y la solución se enfrió a 0 °C. Se le agregó clorosulfonamida (2.00 M en acetonitrilo, 0.141 mL) y la solución se calentó inmediatamente hasta temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se le agregaron más clorosulfonamida (2.00 M en acetonitrilo, 0.141 mL) y trietilamina (0.0589 mL, 0.422 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con metanol y una solución 1:1 de bicarbonato de sodio saturado y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 50% de EtOAc en cloruro de metileno, para dar el compuesto del título (0.0805 g, 55%). LC/MS: $R_t = 1.70$ min, ES⁺ 573 (FA estándar).

45 Paso f: sulfamato de 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)etilo (compuesto I-76).

50 Se disolvió sulfamato de 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil)etilo (0.0442 g, 0.0773 mmol) en piridina (0.344 mL, 4.25 mmol) y

tetrahidrofurano (0.345 mL, 4.25 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota fluorhidrato de piridina (0.500 mL, 5.55 mmol). La solución se calentó hasta temperatura ambiente. Después de una hora, se le agregó fluorhidrato de piridina (0.500 mL, 5.55 mmol). Después de dos horas, se le agregó fluorhidrato de piridina (0.500 mL, 5.55 mmol). La solución se agitó durante 24 h. La reacción se detuvo mediante adición gota a gota de bicarbonato de sodio saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhídromo, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 5% de MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (0.005 g, 0.01 mmol). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.28-7.12 (m, 5H) 6.67(d, J = 3.61 Hz 1H) 5.58 (t, J = 7.44, 7.44 Hz 1H), 5.48-5.40 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.38-1.98 (m, 5H), 1.89-1.80 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1.25 min, ES⁺ 458 (FA estándar).

Ejemplo de referencia 70: mezcla diastereoisomérica de sulfamato de (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo y sulfamato de (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo (compuestos I-77 y I-78)



Paso a: metanosulfonato de ciclopent-3-en-1-ilo

Se agitó 3-ciclopenten-1-ol (0.500 g, 5.94 mmol) en DCM (95 mL). Se le agregaron piridina (2.40 mL), N,N-metilaminopiridina (0.10 g, 1.00 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.690 mL, 8.92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. Se le agregaron N,N-dimetilaminopiridina (0.14 g, 1.2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0.69 mL, 8.92 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. Una TLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM para dar el compuesto del título como un aceite transparente (0.660 g, 68%).

Paso b: 7-ciclopent-3-en-1-il-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1.32 g, 5.29 mmol) se hizo azeótropa con tolueno y se colocó en alto vacío durante 30 min. Se le agregó N,N-dimetilformamida (17.7 mL) seguida de carbonato de cesio (1.99 g, 6.10 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 min. Se le agregó gota a gota metanosulfonato de ciclopent-3-en-1-ilo (0.660 g, 4.07 mmol) en N,N-dimetilformamida (12.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se detuvo con solución saturada de cloruro de sodio y se diluyó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con H₂O y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de MeOH en DCM seguido de 25 a 50% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.684 g, 53%). LC/MS: R_t = 1.38 min, ES⁺ 317 (FA estándar).

Paso c: (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-ciclopentano-1,2-diol

Se agitó 7-ciclopent-3-en-1-il-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (0.312 g, 0.986 mmol) en alcohol *tert*-butílico (4.9 mL) y H₂O (4.9 mL). Se le agregó AD-mix-α (Sigma-Aldrich, 1.4 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Una TLC indicó la conversión completa. La reacción se detuvo con sulfito de sodio (1.48 g, 11.7 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.190 g, 55%).

Paso d: mezcla diastereoisomérica de sulfamato de (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo y sulfamato de (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentilo (compuestos I-77 y I-78)

(1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-ciclopentano-1,2-diol (0.080 g, 0.23 mmol) se hizo azeótropa con tolueno y después se disolvió en acetonitrilo anhídromo (2.3 mL). Se le agregó piridina (0.0369 mL, 0.458 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se le agregó gota a gota una solución 2 N de clorosulfonamida en acetonitrilo (0.144 mL). La reacción se agitó durante 1 h y después se le agregó más clorosulfonamida 2 N en acetonitrilo (0.028 mL). Después de 30 min, se le agregó más clorosulfonamida 2 N en acetonitrilo (0.0342 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo con metanol y la mezcla

se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa usando DCM:AcCN:MeOH (50:45:5). Se cortó la banda pertinente, se lavó con acetona, se filtró y se concentró para dar una mezcla de los diastereoisómeros como un sólido blanco. (11 mg, 11%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ): 8.36-8.27 (m, 1H); 7.38-7.09 (m, 5H); 6.90-6.80 (m, 1H); 6.36-6.20 (m, 1H); 5.95-5.76 (m, 1H); 5.51-5.22 (m, 2H); 4.83-4.68 (m, 1H); 3.87-3.72 (m, 1H); 3.12-2.83 (m, 2H); 2.75-2.53 (m, 1H); 2.50-2.14 (m, 2H); 2.08-1.79 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.16 min, ES⁺ 430 (FA estándar).

También se prepararon los compuestos adicionales de fórmula (I) siguientes:

10 Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*R*)-2-metoximetil]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-79)

15 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 1.4, 7.7, 13.5 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, J = 4.9, 9.5, 14.2 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 11.24 min, ES⁺ 488 (FA pureza largo).

20 Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-[(1*S*,2*S*)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-80)

25 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.20 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.64 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 7.5, 9.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7.3, 9.8 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-2.95 (m, 3H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 1.4, 7.7, 13.5 Hz, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 2.04 (ddd, J = 4.9, 9.5, 14.2 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 11.24 min, ES⁺ 488 (FA pureza largo).

30 Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*R*)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-81)

35 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7.93 min, ES⁺ 458 (AA pureza largo).

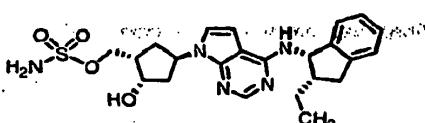
40 Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-82)

45 ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 6.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.4, 9.7 Hz, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7.93 min, ES⁺ 458 (AA pureza largo).

50 Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*R*)-2-etil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-83)

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

60 Sulfamato de [(1*R*,2*R*,4*S*)-2-hidroxi-4-(4-[(1*S*,2*S*)-2-etil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilo (compuesto I-84)



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

Sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-(1*R,2S*)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)metilo (compuesto I-85)

5 ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.17 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.4, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 4.49 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 3.3, 7.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.3, 9.7 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H), 2.08-2.18 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1.51 min, ES⁺ 488 (AA estándar).

10 Sulfamato de ((1*S,2S,4R*)-4-(4-((*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxiciclopentil)metilo (compuesto I-86)

15 ^1H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8.13 (s, 1H), 7.3-7.08 (m, 5H), 6.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.81 (t, J = 7.69, 15.4 Hz, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 7.5, 9.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 7.3, 9.6 Hz, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.94-2.77 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 8.10 min, ES⁺ 458 (AA estándar).

Ejemplo 69: Preparación de la enzima

20 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.

Generación de las enzimas E1

25 Siguiendo las instrucciones del fabricante, se generaron baculovirus con el sistema de expresión Bac-to-Bac (Invitrogen) para las proteínas siguientes: NAE α sin marcar (APPBP1; NP_003896.1), NAE β marcada con His N-terminalmente (UBE1C; NP_003959.3), SAE α sin marcar (SAE1; NP_005491.1), SAE β marcada con His N-terminalmente (UBA2; NP_005490.1), UAE murina marcada con His N-terminalmente (UBE1X; NP_033483). Los complejos NAE α /His-NAE β y SAE α /His-SAE β 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) y 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 UbI

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 70: Ensayos con la enzima E1.

Ensayo HTRF (fluorescencia resuelta en el tiempo) con la enzima activadora de Nedd8 (NAE).

50 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 de 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 $\mu\text{g/mL}$ de anticuerpo de aloficocianina 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 AnalystTM HT 96.384 (Molecular Devices).

60 Los compuestos I-1 a I-54, I-56, I-59, 1-61 a I-76 e I-79 a I-85 presentaron valores de Cl₅₀ menores o iguales de 10 μM en este ensayo. Los compuestos I-1, I-2, I-3, I-4, I-6, I-7, I-8, I-12, I-13, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-21, I-22, I-23, I-24, I-25, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-39, I-40, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51, I-52, I-54, I-56, I-59, I-61, I-62, I-63, I-64, I-65, I-66, I-67, I-68, I-69, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-76, I-78, I-79, I-80, I-81, I-82, I-83, I-84 e I-85 presentaron valores de Cl₅₀ menores o iguales de 100 nM en este ensayo.

Ensayo HTRF con la enzima activadora de Sumo (SAE).

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 μ M y Sumo-Flag 0.125 μ M respectivamente, y la concentración de ATP fue de 0.5 μ M. SAE recombinante humana (0.11 nM) fue la fuente de la enzima.

Ensayo HTRF con la enzima activadora de ubiquitina (UAE).

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 μ M y Ubiquitina-Flag 0.125 μ M respectivamente, y la concentración de ATP fue de 0.1 μ M. UAE recombinante de ratón (0.3 nM) fue la fuente de la enzima.

Ejemplo 71: Ensayos celulares

Los compuestos seleccionados de fórmula (I) se probaron en ensayos celulares:
Ensayos antiproliferación (WST)

Se sembraron células Calu-6 (2400/pocillo) u otras células tumorales en 80 μ L 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 μ L 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.

Ensayo de antiproliferación (ATPLite)

Se sembraron células Calu-6 (1500 células/pocillo) u otras células tumorales en 72 μ L 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 μ L 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 μ L en cada pocillo. Se agregaron 25 μ L 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.

Ejemplo 72: Ensayos *in vivo*

Los compuestos seleccionados de fórmula (I) se probaron en ensayos *in vivo*:

Modelo de eficacia tumoral *in vivo*

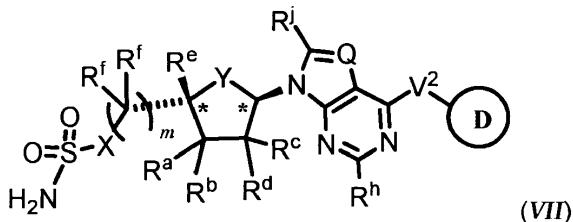
Se inyectaron asepticamente células Calu6 (5×10^6 células), HCT116 (2×10^6 células) u otras células tumorales en 100 μ L de solución salina amortiguada con fosfato en el espacio subcutáneo del flanco dorsal derecho de ratones atípicos Ncr hembra (de 5-8 semanas de vida, Charles River) usando una aguja 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 mm^3 los ratones se distribuyeron al azar en grupos y se 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 mm^3 .

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. En el caso de incongruencias, la presente divulgación, incluidas las definiciones, prevalecerá.

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.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (VII):



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:
las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica relativa;
Q es =N- o =C(R^k);
X es -CH₂-; -CHF-; -CH₂-; -NH- u -O-;
Y es -O-; -S- o -C(R^m)(Rⁿ)-;
- 10 R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH₃ y -CH₃; o R^a y R^c juntos forman un enlace;
R^b se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
R^c se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y -OR⁵; o R^a y R^c juntos forman un enlace;
R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;
R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
- 15 cada R^f es independientemente hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
cada R^h es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶ o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido;
Rⁱ 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;
Rⁿ es hidrógeno, fluoro o un grupo C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido; o
R^m y Rⁿ juntos forman =O o =C(R⁵)₂;
cada R⁴ es independientemente hidrógeno un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico 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;
- 25 cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;
cada R⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; y
30 m es 1, 2 o 3;
V² es -N(R⁸)-, -O- o -S-;
R⁸ es hidrógeno o C₁₋₄ alifático;
el anillo D es un anillo arilo, heteroarilo, heterociclico o cicloalifático, opcionalmente sustituido,
cada átomo de carbono saturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-
35 N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ o -R^p;
cada átomo de carbono insaturado sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con -R^p;
cada átomo de nitrógeno sustituible del anillo D no está sustituido o está sustituido con -R^{9p};
cada R^{9p} es independientemente -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂ o un C₁₋₄ alifático opcionalmente sustituido con R⁷;
- 40 cada R^p se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, -R^{1P}, -R^{2P}, -T²-R^{1P} y -T²-R^{2P}; o dos R^p en el mismo átomo de carbono saturado, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 átomos opcionalmente sustituido.
T² es una cadena C₁₋₆ alqueno opcionalmente sustituida con R^{3a} o R^{3b};
- 45 cada R^{1p} es independientemente un grupo arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;
cada R^{2p} es independientemente -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁶, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵ o -C(R⁶)=N-OR⁵.
- 50 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -F, -OH, -O(C₁₋₄ alquilo), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₄ alquilo), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alquilo), -C(O)NH₂ y -C(O)NH(C₁₋₄ alquilo);
cada R^{3b} es independientemente un C₁₋₃ alifático opcionalmente sustituido con R^{3a} o R⁷, o dos sustituyentes R^{3b} 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;
- 55 cada R⁷ es independientemente un anillo arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido; 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, -NO², -CN, -R*, -

$C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)$, OR^* y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

- 5 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, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, 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 $-NR^+SO_2R^*$;
- 10 en cada enumeración de heterociclico opcionalmente sustituido, el grupo heterociclico, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si están en un átomo de carbono saturado, entre halo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=R^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^+)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^\circ$ 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 $-NR^+SO_2R^*$;
- 15 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, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+CO_2R^\circ$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)$, OR^* y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^+)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^\circ$ y $=N-R^*$;
- 20 cada vez que aparece R° es independientemente un grupo alifático o arilo;
- cada vez que aparece R^+ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclico,
- 25 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
- 30 cada vez que aparece R^* es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico; y un "cicloalifático" incluye un grupo cicloalifático fusionado a un anillo aromático de 5 a 6 átomos o un anillo no aromático de 3 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, un "arilo" incluye un grupo arilo fusionado a un anillo aromático de 5 a 6 átomos o un anillo no aromático de 4 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; un "heterociclico" incluye un grupo heterocíclico fusionado a un anillo aromático de 5 a 6 átomos o un grupo no aromático de 3 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S; y un "heteroarilo" incluye un grupo heteroarilo fusionado a un anillo aromático de 5 a 6 átomos o un anillo no aromático de 4 a 8 átomos, que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S.
- 35
- 40

2. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado por una o más de las características siguientes:

- (a) X es $-O-$;
- (b) Y es $-O-$ o $-CH_2-$;
- (c) R^a es $-OH$;
- (d) R^b y R^d son, cada uno, independientemente hidrógeno, fluoro o C_{1-4} alifático;
- (e) R^c es hidrógeno, fluoro o $-OR^5$;
- (f) R^e es hidrógeno;
- (g) cada R^f es hidrógeno;
- (h) cada R^h es hidrógeno;
- (i) R^l es hidrógeno o C_{1-4} alifático;
- (j) R^k es hidrógeno, halo o C_{1-4} alifático;
- (k) m es 1; y
- (l) las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

55 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde V^2 es $-N(R^8)-$.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde:

X es $-O-$;

60 Y es $-O-$ o $-CH_2-$;

R^a es $-OH$;

R^b son R^d , cada uno, hidrógeno;

R^c es hidrógeno u $-OH$;

R^e es hidrógeno;

R^f es hidrógeno;
 R^h es hidrógeno;
 R^j es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; y
 m es 1.

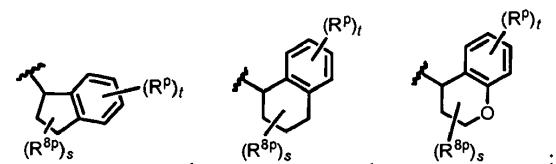
- 5 5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde el anillo D se selecciona del grupo que consiste en furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirolidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo.

- 10 6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde el anillo D es un indanilo, tetrahidronaftilo o cromanilo, opcionalmente sustituido.

- 15 20 7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, donde:

V^2 es -N(R^8)-;

el anillo D se selecciona del grupo que consiste en:



25 cada r^p se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

30 cada R^{8p} se selecciona independientemente del grupo que consiste en fluoro, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) o un C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático, opcionalmente sustituido con -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} o -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), siempre que R^{8p} no sea -OR^{5x} ni -N(R^{4x})(R^{4y}) cuando está ubicado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo; s es 0, 1 o 2;

t es 0, 1 o 2;

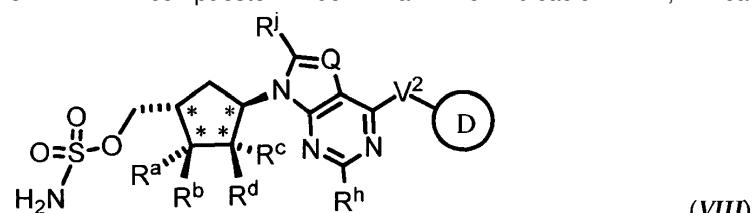
R^{4x} es hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ fluoroalquilo o C₆₋₁₀ ar(C₁₋₄)alquilo, cuyo residuo arilo puede estar opcionalmente sustituido;

35 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

40 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; y

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.

- 45 8. El compuesto de la reivindicación 1, caracterizado por la fórmula (VII):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde las configuraciones estereoquímicas descritas en las posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

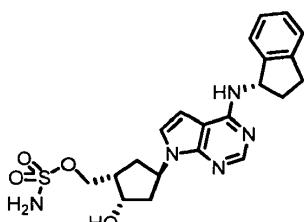
9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

	Nombre químico
I-6	sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo

	Nombre químico
I-11	sulfamato de ((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidín-7-il}ciclopentil)metilo
I-12	sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-13	sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilo
I-14	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-17	sulfamato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metilo
I-20	sulfamato de ((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metilo
I-21	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-27	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-30	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox-2-metilciclopentil]metilo
I-33	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-35	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-36	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-37	sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil]metilo
I-39	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilo
I-52	sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil]metilo
I-54	sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil]metilo
I-55	sulfamato de ((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo
I-56	N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]sulfamida
I-58	N-[((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etanosulfonamida
I-60	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox-1-metilciclopentil]metilo
I-69	sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(5-fluoro-4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metilo

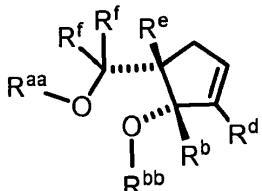
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

5 donde:

las configuraciones estereoquímicas descritas indican la estereoquímica absoluta;

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

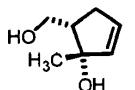
R^d se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático y C₁₋₄ fluoroalifático;

10 R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R^e junto con un R^f y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

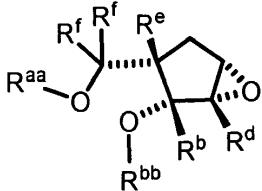
cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R^f junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^f junto con R^e y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

15 R^{aa} y R^{bb} son, cada uno, independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo, o R^{aa} y R^{bb} juntos forman un grupo protector de diol cíclico.

12. El compuesto de la reivindicación 11, caracterizado por la fórmula:



20 13. Un compuesto de fórmula (X):



(X)

donde:

las configuraciones estereoquímicas descritas indican la estereoquímica absoluta;

25 R^b es hidrógeno;

R^d es hidrógeno;

R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R^e junto con un R^f y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R^f junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^f junto con R^e y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

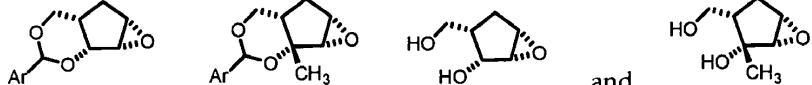
R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

R^{aa} y R^{bb} juntos forman un grupo protector de diol cíclico.

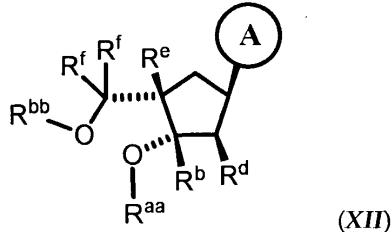
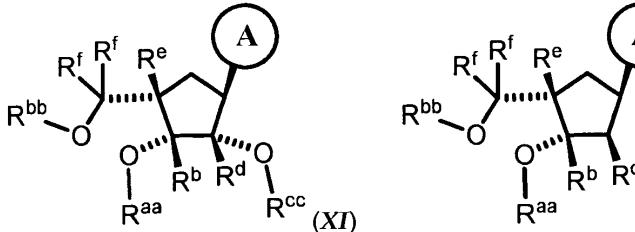
35 14. El compuesto de la reivindicación 13, caracterizado por la fórmula (Xa):



15. El compuesto de la reivindicación 14, seleccionado del grupo que consiste en:

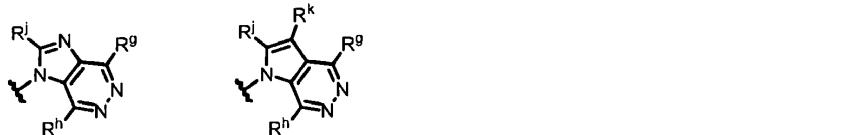
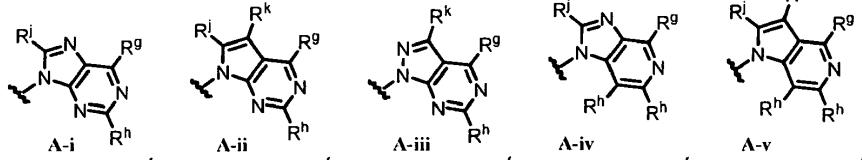


16. Un compuesto de fórmula (XI) o fórmula (XII):



donde:

10 las configuraciones estereoquímicas descritas indican la estereoquímica absoluta; el anillo A se selecciona del grupo que consiste en:



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

R^b es hidrógeno;

R^d es hidrógeno;

R^e es hidrógeno o C₁₋₄ alifático; o R^e junto con un R^f y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

20 cada R^f es independientemente hidrógeno, fluoro, C₁₋₄ alifático o C₁₋₄ fluoroalifático; o dos R^f junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6 átomos; o un R^f junto con R^e y los átomos de carbono interviniéntes, forman un anillo espirocíclico de 3 a 6 átomos;

25 R^g es hidrógeno, halo, -NO₂, -CN, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵, -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵, -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, o un alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico, opcionalmente sustituido;

30 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;

Rⁱ 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;

R^{aa} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

R^{bb} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

R^{cc} es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

35 R^{aa} y R^{bb} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; o

R^{aa} y R^{cc} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; y

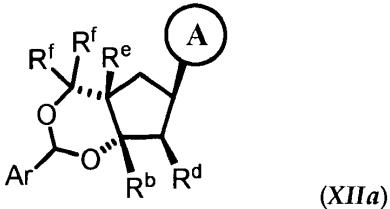
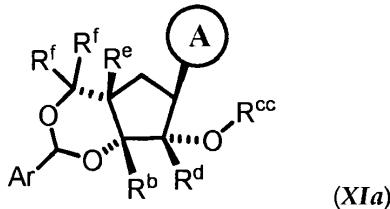
cada R⁴ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterocíclico, opcionalmente

sustituido; o dos R⁴ en el mismo átomo de nitrógeno, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclico 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;

5 cada R⁵ es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo o heterociclico, opcionalmente sustituido;

cada R⁶ es independientemente un grupo alifático, arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido.

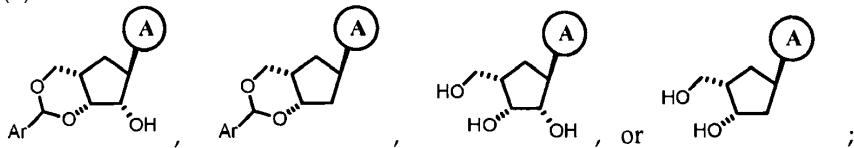
17. Compuesto de la reivindicación 16, caracterizado por la fórmula (XIa) o (XIIa)



10 donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido.

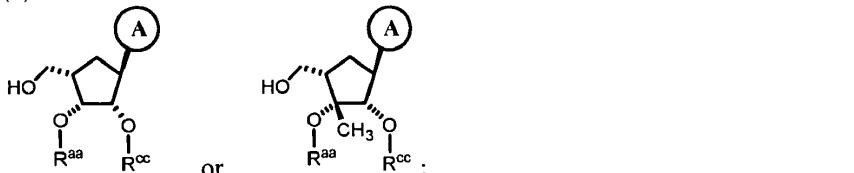
18. El compuesto de la reivindicación 16, seleccionado del grupo que consiste en:

(a)



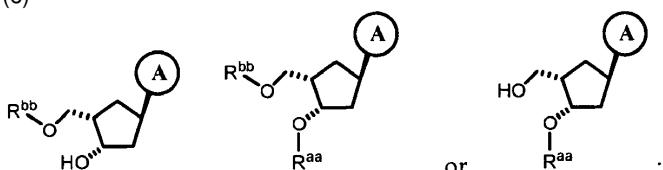
15 donde Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido;

(b)



20 donde R^{aa} y R^{cc} son, cada uno, independientemente un grupo protector de hidroxilo, o R^{aa} y R^{cc} juntos forman un grupo protector de diol cíclico; y

(c)



donde R^{aa} y R^{bb} son, cada uno, independientemente un grupo protector de hidroxilo.

25 19. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente formulada para la administración a un paciente humano.

20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende además otro agente terapéutico.

30 21. La composición de la reivindicación 20, donde el otro agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa, un alcaloide de la vinca, un taxano, un agente de platino, un antibiótico, un agente alquilante, un inhibidor de la proteína tirosina cinasa, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo.

35 22. Un método *in vitro* para reducir la actividad enzimática de E1 en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

40 23. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento del cáncer.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde el cáncer es un tumor sólido.

- 25. El compuesto de la reivindicación 23, donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario o cáncer hematológico.
- 5 26. El compuesto de la reivindicación 25, donde el cáncer es un cáncer hematológico.
- 27. El compuesto de la reivindicación 26, donde el cáncer es leucemia aguda o síndromes mielodisplásicos.
- 10 28. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para usar en el tratamiento de un trastorno de respuesta inmunitaria o un trastorno de proliferación celular.
- 29. El uso de un compuesto o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer, un trastorno de respuesta inmunitaria o un trastorno de proliferación celular.