

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 433**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 473/34</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07H 19/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)
<b>C07H 19/16</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/52</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/7064</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/7076</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2007 E 11166220 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2402334**

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

30 Prioridad:

**02.02.2006 US 764487 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**09.12.2016**

73 Titular/es:

**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
40 Landsdowne Street  
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**LANGSTON, STEVEN P.;  
OLHAVA, EDWARD J. y  
VYSKOCIL, STEPAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 593 433 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de las enzimas activadoras E1

**Campo de la Invención**

5 Esta invención se refiere a compuestos, composiciones y usos de los mismos para el tratamiento de diversos trastornos, particularmente trastornos de proliferación celular, con inclusión de cánceres, y trastornos inflamatorios. En particular, la invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de las enzimas activadoras E1.

10 **Antecedentes de la Invención**

15 La modificación posterior a la traducción de las proteínas por moléculas tipo ubiquitina (UBLs) es un proceso regulador importante en el interior de las células, jugando papeles importantes en el control de muchos procesos biológicos que incluyen la división celular, la señalización celular y la respuesta inmune. Las ubls son pequeñas proteínas que están unidas covalentemente a una lisina de una proteína diana por un enlace isopeptídico con una glicina C-terminal de la ubl. La molécula tipo ubiquitina altera la superficie molecular de la proteína diana y puede afectar a propiedades tales como interacciones proteína-proteína, actividad enzimática, estabilidad y localización celular de la diana.

20 La ubiquitina y otras ubls son activadas por una enzima E1 específica que cataliza la formación de un compuesto intermedio acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula ubl activada se transfiere luego al residuo catalítico cisteína dentro de la enzima E1 por formación de un compuesto intermedio con enlace tioéster. El compuesto intermedio E1-ubl y una E2 se asocian, dando como resultado un intercambio de tioéster en el que la ubl se transfiere al sitio activo cisteína de la E2. La ubl se conjuga luego con la proteína diana, sea directamente o en asociación con una ligasa E3, por formación de enlace isopeptídico con el grupo amino de una cadena lateral lisina en la proteína diana.

30 La consecuencia biológica de la modificación de la ubl depende de la diana en cuestión. La ubiquitina es la mejor caracterizada de las ubls, y una consecuencia de la modificación por ubiquitinación es la degradación de proteínas poli-ubiquitinadas por el proteasoma 26S. La ubiquitina se conjuga con sus proteínas diana por una cascada enzimática que implica su enzima activadora E1 específica, Uba1 (enzima activadora de ubiquitina, UAE), una enzima conjugante de la familia de E2s, y una ubiquitina-ligasa de cualquiera de las clases RING o HECT de E3s. Véase, Huang et al., *Oncogene*, 23: 1958-71 (2004). La especificidad de diana está controlada por la combinación particular de proteínas E2 y E3, conociéndose actualmente >40 E2s y >100 E3s. Además de ubiquitina, existen al menos 10 proteínas de tipo ubiquitina, creyéndose que cada una de ellas es activada por una enzima de activación E1 específica y procesada por caminos de conjugación similares pero diferentes aguas abajo. Otras ubls 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 la enzima activadora heterodímera Nedd8 (APPBP1-Uba3)(NAE) y se transfiere a una E2 simple (Ubc12), dando finalmente como resultado la ligación a proteínas cullina. La función de la neddilación es la activación de ubiquitina-ligasas basadas en cullina implicadas en la ubiquitinación y por tanto la renovación de muchas proteínas del ciclo celular y de señalización celular, que incluyen p27 e I-κB. Véase Pan et al., *Oncogene*. 23: 1985-97, (2004). La ubl SUMO es activada por la enzima heterodímera activadora de sumo (Aos1-Uba2)(SAE) y se transfiere a una E2 simple (Ubc9), seguido por coordinación con ligasas E3 múltiples, dando finalmente como resultado la sumoilación de las proteínas diana. La modificación Sumo puede afectar a la localización celular de las proteínas diana y proteínas modificadas por miembros de la familia SUMO están implicados en el transporte nuclear, la transducción de señales 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 caminos de señalización celular (v.g., Citoquina, WNT, factores de crecimiento, y señalización de columnas esteroidales) implicados en la regulación de la transcripción; así como caminos implicados en el control de la integridad genómica (v.g., replicación del DNA, respuesta al deterioro del DNA, recombinación y reparación). Véase Muller et al, *Oncogene*, 23: 1998-2006 (2004). Existen otras de LS (v.g., Y SG 15, FAT 10, Apg 12 ppara las cuales las funciones biológicas están investigándose todavía.

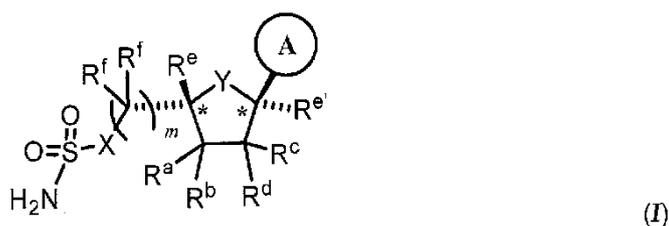
55 Un camino particular de importancia que está regulado por actividades de enzimas activadoras uno es el camino ubiquitina-proteasoma (UPP). Como se ha expuesto anteriormente, las enzimas UAE y NAE regulan el UPP en 2 pasos diferentes en la cáscara de ubiquitinación. UAE activada ubiquitina en el primer paso de la cascada, mientras que NAE, por activación de Nedd8, es responsable de la activación de las ligasas basadas en cullina, que son necesarias a su vez para la transferencia final de ubiquitina a ciertas proteínas diana. A el camino funcional UPP es necesario para el mantenimiento normal de las células. El UPP juega un papel fundamental en la renovación de muchas proteínas reguladoras clave ubicadas en la transcripción, la progresión del ciclo celular y la apoptosis, todas las cuales son importantes en estados de enfermedad, que incluyen células tumorales. Véase, v.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 proliferantes son particularmente sensibles a la inhibición de la UPP. Véase, Drexler, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 94: 855-860 (1977). El papel del camino UPP en la oncogénesis ha conducido a la investigación de la división del proteasoma como terapia potencial anticáncer. Por ejemplo, la modulación del camino UPP por inhibición del proteasoma 26S por VELCADE® (bortezomib) ha demostrado ser un tratamiento eficaz de ciertos cánceres y está aprobada para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente y refractario. Ejemplos de proteínas cuyos niveles están controlados por ubiquitina-ligasas basadas en cullina que se encuentran aguas abajo de la actividad de NAE y UAE incluyen el inhibidor de CDK p27<sup>Kip1</sup> y el inhibidor de NFκB, IκB. Véase, Podust et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 97: 4579-4584, (2000), y Read et al., Mol. Cell Biol., 20: 2326-2333, (2000). Es de esperar que la inhibición de la degradación de p27 bloquee la progresión de las células a lo largo de las fases G1 y S del ciclo celular. La interferencia con la degradación de IκB debería prevenir la localización nuclear de NF-κB, la transcripción de diversos genes dependientes de NF-κB asociados con el fenotipo maligno, y la resistencia a las terapias citotóxicas estándar. Adicionalmente, NF-κB juega un papel fundamental en la expresión de cierto número de mediadores pro-inflamatorios, implicando un papel para tales inhibidores en enfermedades inflamatorias. Además, la inhibición de UPP se ha visto implicada como diana útil para terapias adicionales, tales como trastornos inflamatorios, que incluyen, v.g., artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis y lesión de reperusión; trastornos neurodegenerativos, que incluyen v.g. enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, trastornos de repetición de tripletes; dolor neuropático; trastornos isquémicos, v.g., ictus, infarto, trastornos renales; y caquexia. Véase, v.g., 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). Inhibidores de la ubiquitina-ligasa se describen en WO 2005/007621 y WO 2006/002284.

El direccionamiento de las enzimas activadoras E1 proporciona una oportunidad excepcional para interferir con una diversidad de caminos bioquímicos importantes para el mantenimiento de la integridad de la división celular y la señalización celular. Las enzimas activadoras E1 funcionan en el primer paso de los caminos de conjugación ubl; así, la inhibición de una enzima activadora E1 modular a específicamente las consecuencias biológicas aguas abajo de la modificación ubl. Como tal, la inhibición de estas enzimas activadoras, y la inhibición resultante de los efectos aguas abajo de la conjugación de ubl, representa un método de interferir con la integridad de la división celular, la señalización celular, y varios aspectos de la fisiología celular que son importantes para los mecanismos de enfermedades. Por tanto, enzimas E1 tales como UAE, NAE, y SAE, como reguladores de diversas funciones celulares, son dianas terapéuticas potencialmente importantes para la identificación de nuevos enfoques para tratamiento de enfermedades y trastornos.

Descripción de la invención

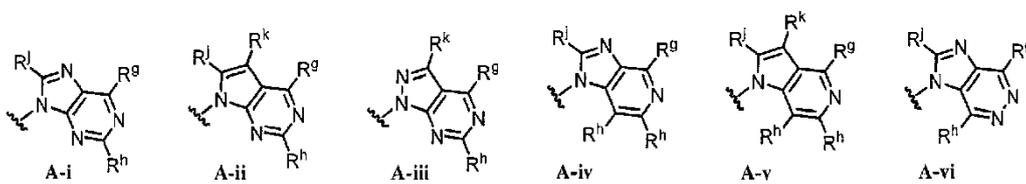
Esta invención proporciona compuestos que son inhibidores eficaces de las enzimas activadoras E1, particularmente NAE. Los compuestos son útiles para inhibir la actividad de E1 *in vitro* e *in vivo*, y son útiles para el tratamiento de trastornos de proliferación celular, particularmente cánceres, y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



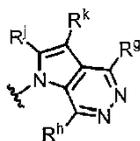
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica relativa;

el Anillo **A** se selecciona del grupo constituido por:



y



A-vii ;

- 5 en donde un átomo de nitrógeno de anillo en el Anillo **A** está oxidado opcionalmente
- X es -CH<sub>2</sub>-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -NH-, u -O-;
- 10 Y es -O-, -S-, o -C(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>)-;
- R<sup>a</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, -OH-, -OCH<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>; o R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> forman juntos un enlace;
- 15 R<sup>b</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, y C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;
- R<sup>c</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro y -OR<sup>5</sup>; o R<sup>c</sup> y R<sup>a</sup> forman juntos un enlace;
- 20 R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, y C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;
- R<sup>e</sup> es hidrógeno, o C<sub>1-4</sub> alifático;
- R<sup>e'</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;
- 25 cada R<sup>f</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;
- R<sup>g</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático, C<sub>1-6</sub> fluoroalifático, halo, -R<sup>1g</sup>, -R<sup>2g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>2g</sup>, -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, o -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>2g</sup>;
- 30 T<sup>1</sup> es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileo sustituida con 0-2 R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> seleccionados independientemente, en donde la cadena alquileo está interrumpida opcionalmente por -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C=C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -C(NR<sup>4</sup>)=N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-O-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, y en donde T1 o una porción del mismo forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 miembros;
- 35 V<sup>1</sup> es -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-O-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -C(NR<sup>4</sup>)=N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-O-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-O-;
- 40 cada R<sup>1g</sup> es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático opcionalmente sustituido;
- 45 cada R<sup>2g</sup> es independientemente -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-, -C≡C-R<sup>5</sup>-, -OR<sup>5</sup>-, -SR<sup>6</sup>-, -S(O)R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>-, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -O-C(O)R<sup>5</sup>-, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)R<sup>5</sup>-, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>;
- 50 cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por -F-, -OH-, -O(C<sub>1-4</sub> alquilo)-, -CN-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)(C<sub>1-4</sub> alquilo)-, -CO<sub>2</sub>H-, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquilo)-, -C(O)NH<sub>2</sub>-, y -C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alquilo)-;
- 55 cada R<sup>3b</sup> es independientemente un C<sub>1-3</sub> alifático sustituido opcionalmente con R<sup>3a</sup> o R<sup>7</sup>, o dos sustituyentes R<sup>3b</sup> en el mismo átomo de carbono, considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros;
- cada R<sup>7</sup> es independientemente un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

$R^j$  es hidrógeno,  $-OR^5$ ,  $-SR^6$ ,  $-N(R^4)_2$ , o un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

$R^m$  es hidrógeno, fluoro,  $-N(R^4)_2$ , o un grupo  $C_{1-4}$  alifático opcionalmente sustituido;

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

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

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

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

$m$  es 1, 2, o 3.

Los compuestos de la invención incluyen los descritos generalmente arriba, y se definen e ilustran adicionalmente por la descripción detallada de los ejemplos en esta memoria.

Como se utiliza en esta memoria, el término "E1", "enzima E1", o "enzima activadora E1" se refiere a una cualquiera de una familia de enzimas activadoras afines dependientes de ATP implicadas en la activación o promoción de la conjugación de ubiquitina o análogas de ubiquitina (colectivamente "ubl") a moléculas diana. Las enzimas activadoras E1 funcionan por una adenilación con formación intermedia de tioéster para transferir la ubl apropiada a la enzima conjugante E2 respectiva por una reacción de transtiolación. La ubl-E2 activada resultante promueve la conjugación última de la ubl a una proteína diana. Una diversidad de proteínas celulares que juegan un papel en la señalización celular, el ciclo celular, y la renovación de proteínas son sustratos para la conjugación de ubl que está regulada por enzimas activadoras E1 (v.g., NAE, UAE, SAE). A no ser que el contexto indique otra cosa, debe entenderse que el término "enzima E1" se refiere a cualquier proteína enzimática activadora E1, incluyendo, sin limitación, 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), preferiblemente NAE, SAE o UAE humanas, y más preferiblemente NAE.

El término "E1 inhibidor de la enzima" o "que inhibe la enzima E1" se utiliza para referirse a un compuesto que tiene una estructura como se define en esta memoria, que es capaz de interactuar con una E1;

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

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

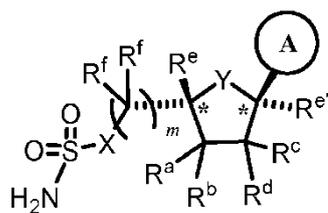
cada  $R^5$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

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

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

$m$  es 0, 1, 2, o 3, con la condición de que Y es  $-C(R^m)(R^n)-$  cuando  $m$  es 0.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (I-A):

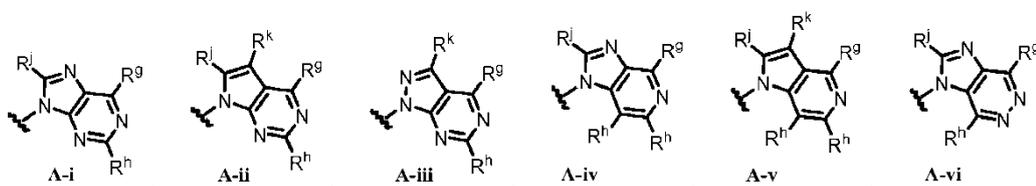


(I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

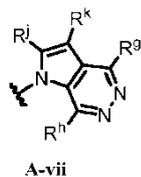
- 5 las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica relativa;

el Anillo **A** se selecciona del grupo constituido por:



10

y



en donde un átomo de nitrógeno de anillo en el Anillo **A** está oxidado opcionalmente;

- 15 X es -CH<sub>2</sub>-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -NH-, u -O-;

Y es -O-, -S-, o -C(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>)-;

- 20 R<sup>a</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, -CN, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> fluoroalifático, o a C<sub>1-4</sub> alifático sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>)-CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>);

- 25 R<sup>b</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, y C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

- 30 R<sup>c</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, -CN, -N<sub>3</sub>, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C<sub>1-4</sub> fluoroalifático, o a C<sub>1-4</sub> alifático sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>);

R<sup>d</sup> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, y C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

- 35 R<sup>e</sup> es hidrógeno, o C<sub>1-4</sub> alifático; o R<sup>e</sup>, considerado junto con un R<sup>f</sup> y los átomos de carbono intermedios, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R<sup>e'</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;

- 40 cada R<sup>f</sup> es independientemente hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático, con la condición de que si X es -O- o -NH-, entonces R<sup>f</sup> no es fluoro; o dos R<sup>f</sup> considerados juntos forman =O; o dos R<sup>f</sup>, considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 a 6

miembros; o un R<sup>f</sup>, considerado junto con R<sup>e</sup> y los átomos de carbono intermedios, forma un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

R<sup>g</sup> es hidrógeno, halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C≡C-R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-C(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>, o un alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>6</sup>, o un grupo <sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;

R<sup>j</sup> es hidrógeno, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sup>k</sup> es hidrógeno, halo, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;

R<sup>m</sup> es hidrógeno, fluoro, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido; y

R<sup>n</sup> es hidrógeno, fluoro, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido; o

R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> forman juntos =O o =C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos R<sup>4</sup> en el mismo átomo de nitrógeno, considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, y S;

R<sup>4x</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> fluoroalquilo, o C<sub>6-10</sub> ar(C<sub>1-4</sub>)alquilo, cuya porción arilo puede estar sustituida opcionalmente;

R<sup>4y</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> fluoroalquilo, C<sub>6-10</sub> ar(C<sub>1-4</sub>)alquilo, cuya porción arilo puede estar sustituida opcionalmente, o un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o

R<sup>4x</sup> y R<sup>4y</sup>, considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, y S; y

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>5x</sup> es independientemente hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> fluoroalquilo, o un C<sub>6-10</sub> arilo o C<sub>6-10</sub> ar(C<sub>1-4</sub>)alquilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>6</sup> es independientemente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

*m* es 1, 2, o 3.

Los compuestos de la invención incluyen los descritos generalmente arriba, y se definen e ilustran adicionalmente por la descripción detallada y los ejemplos en esta memoria

Como se utiliza en esta memoria, el término "E1", "enzima E1", o "enzima activadora E1" se refiere a una cualquiera de una familia de enzimas activadoras afines dependientes de ATP implicadas en la activación o promoción de la conjugación de ubiquitina o análogos de ubiquitina (colectivamente "ubl") a moléculas diana. Las enzimas activadoras E1 funcionan por una adenilación con formación intermedia de tioéster para transferir la ubl apropiada a la enzima conjugante E2 respectiva por una reacción de transtiolación. La ubl-E2 activada resultante promueve la conjugación última de la ubl a una proteína diana. Una diversidad de proteínas celulares que juegan un papel en la señalización celular, el ciclo celular, y la renovación de las proteínas son sustratos para la conjugación de ubl que está regulada por enzimas activadoras E1 (v.g., NAE, UAE, SAE). A no ser que el contexto indique otra cosa, debe entenderse que el término "enzima E1" se refiere a cualquier proteína enzimática activadora E1, incluyendo, sin limitación, 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), preferiblemente NAE, SAE o UAE humanas, y más preferiblemente NAE.

El término "inhibidor de la enzima E1" o "que inhibe la enzima E1" se utiliza para referirse a un compuesto que tiene una estructura como se define en esta memoria, que es capaz de interactuar con una enzima E1 e inhibir su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de E1 significa reducir la capacidad de una enzima E1 para activar la conjugación los análogos de ubiquitina (ubl) a un péptido o proteína sustrato (v.g., ubiquitinación, neddilación, sumoilación). En diversas realizaciones, tal reducción de la actividad de las enzimas E1 es al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, oral menos aproximadamente 99%. En diversas realizaciones, la concentración del inhibidor de las enzimas E1 requerida para reducir una actividad enzimática E1 es menor que aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ , menor que aproximadamente 500 nM, menor que aproximadamente 100 nM, menor que aproximadamente 50 nM, o menor que aproximadamente 10 nM.

En algunas realizaciones, dicha inhibición es selectiva, es decir, el inhibidor enzimático E1 reduce la capacidad de una o más enzimas E1 (v.g. NAE, UAE o SAE) para promover la conjugación de ubl a un péptido o proteína sustrato a una concentración que es menor que la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no emparentado. En algunas de tales realizaciones, el inhibidor de la enzima E1 reduce la actividad de una enzima E1 a una concentración que es menor que la concentración del inhibidor que se requiere para reducir la actividad enzimática de una enzima E1 diferente. En otras realizaciones, el inhibidor de la enzima E1 reduce también la actividad enzimática de otra enzima E1, preferiblemente una que está involucrada en la regulación de los caminos implicados en el cáncer (v.g., NAE y UAE).

El término "aproximadamente" se utiliza en esta memoria para significar de modo aproximado, en la región de, grosso modo, o alrededor de. Cuando el término "aproximadamente" se utiliza en conjunción con un intervalo, el mismo modifica dicho intervalo extendiendo los límites superior e inferior de los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en esta memoria para modificar un valor numérico superior e inferior del valor indicado con una varianza de 10%.

El término "alifático", como se utiliza en esta memoria, significa hidrocarburos  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  de cadena lineal, ramificados o cíclicos que son completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos. Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, y alquinilo de cadena lineal, ramificados o cíclicos, sustituidos o insustituidos, e híbridos de los mismos, tales como cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. En diversas realizaciones, el grupo alifático tiene uno a diez, uno a ocho, uno a seis, uno a cuatro, o uno, dos o tres carbonos.

Los términos "alquilo", "alquenilo", y "alquinilo", utilizados solos o como parte de un resto mayor, se refieren a un grupo alifático de cadena lineal y ramificado que tiene de uno a doce átomos de carbono. Para los propósitos de la presente invención, se utilizará el término "alquilo" 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. Así, grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, alilo, propargilo, butilo, pentilo, y hexilo. El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo.

Para los propósitos de la presente invención, se utilizará el término "alquenilo" cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un enlace carbono-carbono doble. Grupos alquenilo incluyen, sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, y 1-hexenilo.

Para los propósitos de la presente invención, se utilizará el término "alquinilo" cuando el átomo de carbono que une el grupo alifático al resto de la molécula forma parte de un enlace carbono-carbono triple. Grupos alquinilo incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 1-butinilo, 1-pentinilo, y 1-hexinilo.

El término "cicloalifático", utilizado solo o como parte de un grupo mayor, se refiere a un sistema cíclico de anillos alifáticos saturado o parcialmente saturado que tiene de 3 a aproximadamente 14 miembros, en donde el sistema de anillos alifáticos está sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, y ciclooctadienilo. En algunas realizaciones, el cicloalifático es un hidrocarburo bicíclico puenteado o condensado que tiene 6-12, <sub>6-10</sub>, o 6-8 átomos de carbono de anillo, en donde cualquier anillo individual en el sistema de anillos bicíclico tiene 3-8 miembros.

En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo cicloalifático, considerados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo condensado aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 3 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S. Así, el término "cicloalifático" incluye anillos alifáticos que están condensados con uno o más anillos arilo,

heteroarilo, o heterociclilo. Ejemplos no limitantes incluyen indanilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinilo, decahidronaftilo, o tetrahidronaftilo, donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo alifático.

5 Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alqueno o alcoxi, dependiendo del caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se utiliza en esta memoria, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en el cual el halógeno es fluoro.

10 Los términos "arilo" y "ar-", utilizados solos o parte de un resto mayor, v.g., "aralquilo", "aralcoxi", o "arilalquilo", se refieren a un hidrocarburo aromático  $C_6$  a  $C_{14}$ , que comprende uno a tres anillos, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente. De modo preferible, el grupo arilo es un grupo arilo  $C_{6-10}$ . Grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, y antraceno. En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo arilo, considerados junto con los átomos intermedios del anillo, forman un anillo condensado opcionalmente sustituido aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S. Así, el término "arilo", como se utiliza en esta memoria, incluye grupos en los cuales un anillo aromático está condensado con uno o más anillos heteroarilo, cicloalifáticos o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de tales sistemas de anillos condensados incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, 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, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, y más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "arilo" puede utilizarse intercambiamente con los términos "grupo arilo", "resto arilo", y "anillo arilo".

25 Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo", comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales está, con independencia, sustituido opcionalmente. Preferiblemente, el grupo aralquilo es  $C_{6-10}$  aril( $C_{1-6}$ )-alquilo, incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo, y naftilmetilo.

30 Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", utilizados solos o como parte de un resto mayor, v.g. heteroaralquilo, o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 ó 14 electrones  $\pi$  compartidos en un sistema cíclico; y que tienen, además de átomos de carbono, de 1 a 4 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 nitrógeno básico. Así, cuando se utiliza con referencia a un átomo de anillo de un heteroarilo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno oxidado (como en piridina *N*-óxido). Ciertos átomos de nitrógeno de grupos heteroarilo de 5 miembros son también sustituyentes, como se define adicionalmente más adelante. Grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo.

40 En algunas realizaciones, dos sustituyentes adyacentes en un anillo heteroarilo, considerados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo condensado aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 4 a 8 miembros, opcionalmente sustituido, que tiene 0-3 heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S. Así, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se utilizan en esta memoria, incluyen también grupos en los cuales un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos, o heterocíclicos, donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, y más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heteroarilo" puede utilizarse intercambiamente con los términos "anillo heteroarilo", o "grupo heteroarilo", incluyendo cualquiera de dichos términos anillos que están sustituidos opcionalmente. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo, con independencia, están sustituidas opcionalmente.

55 Como se utilizan en esta memoria, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillos aromáticos" se refieren a un grupo mono-, bi-, o tricíclico opcionalmente sustituido que tiene 0-6, preferiblemente 0-4 heteroátomos de anillo, y que tienen 6, 10, o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una red cíclica. Así, los términos "anillo aromático" y "sistema de anillos aromáticos" abarcan tanto grupos arilo como grupos heteroarilo.

60 Como se utilizan en esta memoria, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se utilizan intercambiamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico estable de 3 a 7 miembros, o a un resto heterocíclico bicíclico condensado de 7 a 10 miembros o puenteado de 6 a 10 miembros que es saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, preferiblemente uno a cuatro heteroátomos, como se definen anteriormente. Cuando se utiliza con referencia a un átomo de anillo de

un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo heterocíclico que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el hidrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o <sup>+</sup>NR (como en pirrolidinilo *N*-sustituido). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable, y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotietenilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolodinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo.

En algunas realizaciones, 2 sustituyentes adyacentes en un anillo heterocíclico, considerados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático de 5 a 6 miembros o no aromático de 3 a 8 miembros condensado opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S. Así, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se utilizan intercambiabilmente en esta memoria, e incluyen grupos en los cuales un anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos arilo, heteroarilo, o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión se encuentra en el anillo heterocíclico. Un grupo heterocíclico puede ser mono-, bi-, tri-, o policíclico, preferiblemente mono-, bi-, o tricíclico, y más preferiblemente mono- o bicíclico. El término "heterocíclicoalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterocíclico, en donde las porciones alquilo y heterocíclico, con independencia, están sustituidas opcionalmente.

Como se utiliza en esta memoria, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" tiene por objeto abarcar anillos que tienen sitios de insaturación múltiples, pero no pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se definen en esta memoria.

El término "grupo enlazador" o "enlazador" significa un resto orgánico que conecta dos partes de un compuesto. Los enlazadores comprenden típicamente un átomo tal como oxígeno o azufre, una unidad tal como tal como -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -C(O)NH-, o una cadena de átomos, tal como una cadena alquileno. El peso molecular de un enlazador está comprendido típicamente en el intervalo de aproximadamente 14 a 200, preferiblemente en el intervalo de 14 a 96, con una longitud de hasta aproximadamente seis átomos. En algunas realizaciones, el enlazador es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileno que está sustituida opcionalmente.

El término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente. Una "cadena alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en donde n es un número entero positivo, preferiblemente de uno a seis, de uno a cuatro, de uno a tres, de uno a dos, o de dos a tres. Una cadena alquileno sustituida es un grupo polimetileno en el cual uno o más átomos de hidrógeno del metileno están reemplazados con un sustituyente. Sustituyentes adecuados incluyen los descritos más adelante para un grupo alifático sustituido. Una cadena alquileno puede estar sustituida también en una o más posiciones con un grupo alifático o un grupo alifático sustituido.

Una cadena alquileno puede también estar interrumpida opcionalmente por un grupo funcional. Una cadena alquileno está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad metileno interna está reemplazada con el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" adecuados incluyen -C(R\*)=C(R\*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>+</sup>)-, -N(R\*)-, -N(R<sup>+</sup>)CO-, -N(R<sup>+</sup>)C(O)N(R<sup>+</sup>)-, -N(R<sup>+</sup>)CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>+</sup>)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R<sup>+</sup>)-, -C(NR<sup>+</sup>)=N-, -C(OR\*)=N-, -N(R<sup>+</sup>)-N(R<sup>+</sup>)-, o -N(R<sup>+</sup>)S(O)<sub>2</sub>-. Cada R<sup>+</sup>, independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, o dos R<sup>+</sup> en el mismo átomo de nitrógeno, considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0 a 2 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, y S. Cada R<sup>+</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico.

Ejemplos de cadenas alquileno C<sub>3-6</sub> que han sido "interrumpidas" con -O- incluyen -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>O(CH<sub>2</sub>)-. Otros ejemplos de cadenas alquileno que están "interrumpidas" con grupos funcionales incluyen -CH<sub>2</sub>GCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>GCH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>G(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>G(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>G(CH<sub>2</sub>)-, donde G es uno de los grupos funcionales "de interrupción" enumerados anteriormente.

Para propósitos de claridad, debe entenderse que todos los grupos divalentes descritos en esta memoria, con inclusión, v.g., de los enlazadores de cadena alquileno descritos anteriormente y las variables V<sup>1</sup>, V<sup>2</sup>, T<sup>1</sup>, T<sup>2</sup>, T<sup>3</sup>, y T<sup>4</sup>, se leen de izquierda a derecha, con una lectura correspondiente de izquierda a derecha de la fórmula o estructura en la cual aparece la variable.

Una persona con experiencia ordinaria en la técnica reconocerá que cuando una cadena alquileno que tiene una interrupción está unida a un grupo funcional, ciertas combinaciones no son suficientemente estables para uso

farmacéutico. Únicamente los compuestos estables o químicamente factibles están dentro del alcance de la presente invención. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el cual la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente +40 °C, con preferencia desde aproximadamente -20 °C a aproximadamente +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana, o un compuesto que mantiene su integridad durante un tiempo suficiente para ser útil para administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

El término "sustituido", como se utiliza en esta memoria, significa que un radical hidrógeno del resto designado está reemplazado con el radical de un sustituyente especificado, con tal que la sustitución dé como resultado un compuesto estable o químicamente factible. El término "sustituible", cuando se utiliza con referencia a un átomo designado, significa que unido al átomo se encuentra un radical hidrógeno, que puede ser reemplazado con el radical de un sustituyente adecuado.

La expresión "uno o más sustituyentes", como se utiliza en esta memoria, se refiere a un número de sustituyentes que es desde uno hasta el número máximo de sustituyentes posibles basados en el número de sitios de enlace disponibles, con tal que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y factibilidad química. A no ser que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Como se utiliza en esta memoria, el término "seleccionado independientemente" significa que pueden seleccionarse los mismos o diferentes valores para casos múltiples de una variable dada en un mismo compuesto.

Un grupo arilo (con inclusión del resto arilo en aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y análogos) o heteroarilo (con inclusión del resto heteroarilo en heteroaralquilo y heteroaralcoxi y análogos) puede contener uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo incluyen -halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -R\*, -C(R\*)=C(R\*)<sub>2</sub>, -C≡C-R\*, -OR\*, -SR, -S(O)R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -N(R\*)<sub>2</sub>, -NR<sup>+</sup>C(O)R\*, -NR<sup>+</sup>C(O)N(R\*)<sub>2</sub>, -NR<sup>+</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -O-CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -OC(O)N(R\*)<sub>2</sub>, -O-C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R\*, -C(O)-C(O)R\*, -C(O)R\*, -C(O)N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>+</sup>)-N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>+</sup>)-OR\*, -N(R\*)-N(R\*)<sub>2</sub>, -N(R\*)C(=NR<sup>+</sup>)-N(R\*)<sub>2</sub>, -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -P(O)(R\*)<sub>2</sub>, -P(O)(OR\*)<sub>2</sub>, -O-P(O)-OR\*, y -P(O)(NR<sup>+</sup>)-N(R\*)<sub>2</sub>, en donde R<sup>o</sup> es un grupo alifático o arilo, y R<sup>+</sup> y R\* son como se define anteriormente, o dos sustituyentes adyacentes, considerados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo de 5 a 6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 átomos de anillo seleccionados del grupo constituido por N, O, y S.

Un grupo alifático o un anillo heterocíclico no aromático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos de sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o de un anillo heterocíclico no aromático incluyen, sin limitación, los enumerados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo, y los siguientes, =O, =S, =C(R\*)<sub>2</sub>, =N-N(R\*)<sub>2</sub>, =N-OR\*, =N-NHC(O)R\*, =N-NHCO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, =N-NHSO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, o =N-R\*, donde cada R\* y R<sup>o</sup> es como se define anteriormente. Para los propósitos de claridad, el término "alifático sustituido" se refiere a un grupo alifático que tiene al menos un sustituyente no alifático.

Sustituyentes adecuados en un átomo de nitrógeno sustituible de un anillo heteroarilo o heterocíclico incluyen -R\*, -N(R\*)<sub>2</sub>, -C(O)R\*, -CO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -C(O)-C(O)R\*, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R\*, -SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=S)N(R\*)<sub>2</sub>, -C(=NH)-N(R\*)<sub>2</sub>, y -NR<sup>+</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>o</sup>; en donde cada R\* y R<sup>o</sup> es como se define anteriormente.

A no ser que se indique otra cosa, debe entenderse que las estructuras representadas en esta memoria incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen la presente estructura excepto por el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazamiento de un átomo de carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C están dentro del alcance de la invención.

Será evidente también para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautómeras, estando la totalidad de dichas formas tautómeras de los compuestos dentro del alcance de la invención. A no ser que la configuración estereoquímica se defina expresamente, se entenderá que las estructuras representadas en esta memoria incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones *R* y *S* para cada centro asimétrico. Por tanto, a no ser que se indique otra cosa, tanto los isómeros estereoquímicos simples como las mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la cual R<sup>a</sup> es hidroxilo pueden tener configuración *R* o *S* en el átomo de carbono que lleva R<sup>a</sup>. Ambos isómeros estereoquímicos *R* y *S*, así como todas las mezclas de los mismos, están incluidos dentro del alcance de la invención.

Donde la configuración estereoquímica en un centro asimétrico dado se define por la estructura, a no ser que se indique otra cosa, la configuración representada indica estereoquímica con relación a otros centros asimétricos en la molécula. Donde la configuración estereoquímica se define por el nombre químico, las designaciones (rel), (R\*), y (S\*) indican estereoquímica relativa, mientras que las designaciones (R), (S), (+), (-), y (abs) indican estereoquímica absoluta.

5 En los compuestos de fórmula (I), las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica relativa, a no ser que se exponga expresamente que indican estereoquímica absoluta. Preferiblemente, la pureza diastereomérica del compuesto es al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, todavía más preferiblemente al menos 95%, y muy preferiblemente al menos 99%. Como se utiliza en esta memoria, el término "pureza diastereomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica relativa representada, expresada como porcentaje de la cantidad total de todos los diastereoisómeros presentes.

10 En algunas realizaciones, las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica tanto absoluta como relativa. Preferiblemente, la pureza enantiomérica del compuesto es al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, todavía más preferiblemente al menos 95%, y muy preferiblemente al menos 99%. Como se utilizan esta memoria, el término "pureza enantiomérica" se refiere a la cantidad de un compuesto que tiene la estereoquímica absoluta representada, expresada como porcentaje de la cantidad total del compuesto representado y su enantiómero.

15 Métodos para determinación de la pureza diastereomérica y enantiomérica son bien conocidos en la técnica. La pureza diastereomérica puede determinarse por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y sus diastereoisómeros. Ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), cromatografía de gases (GC), y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Análogamente, la pureza enantiomérica puede determinarse por cualquier método analítico capaz de distinguir cuantitativamente entre un compuesto y su enantiómero. Ejemplos de métodos analíticos adecuados incluyen, sin limitación, GC o HPLC, utilizando un material quiral de relleno de columna. Los enantiómeros pueden distinguirse también por NMR si se derivatizan primeramente con un agente de derivatización ópticamente enriquecido, v.g., un ácido de Mosher.

En los compuestos de fórmula (I), X es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHF}-$ ,  $-\text{CF}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ , u  $-\text{O}-$ . En ciertas realizaciones, X es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{NH}-$ , u  $-\text{O}-$ . En ciertas realizaciones particulares, X es  $-\text{O}-$ .

30 En los compuestos de fórmula (I) Y es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ , o  $-\text{C}(\text{R}^m)(\text{R}^n)-$ , donde  $\text{R}^m$  y  $\text{R}^n$  son como se describe anteriormente. En algunas realizaciones,  $\text{R}^m$  es hidrógeno, fluoro,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})$ ,  $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alifático})_2$ , o  $\text{C}_{1-4} \text{ alifático}$ , o  $\text{R}^m$  y  $\text{R}^n$  forman juntos  $=\text{O}$ . En algunas realizaciones, Y es  $-\text{O}-$  o  $-\text{CH}_2-$ .

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

En los compuestos de fórmula (I),  $\text{R}^a$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ , y fluoro; o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^c$  forman juntos un enlace. En ciertas realizaciones particulares,  $\text{R}^a$  es  $-\text{OH}$ .

40 En los compuestos de fórmula (I)  $\text{R}^c$  es hidrógeno,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ , o fluoro; o  $\text{R}^c$  y  $\text{R}^a$  forman juntos un enlace. En ciertas realizaciones particulares,  $\text{R}^c$  es hidrógeno o  $-\text{OH}$ .

En los compuestos de fórmula (I),  $\text{R}^b$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro,  $\text{C}_{1-4}$  alifático, y  $\text{C}_{1-4}$  fluoroalifático.

45 En los compuestos de fórmula (I),  $\text{R}^d$  se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro,  $\text{C}_{1-4}$  alifático, y  $\text{C}_{1-4}$  fluoroalifático.

50 En algunas realizaciones, cada uno de  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^d$  se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro,  $\text{C}_{1-4}$  alifático, y  $\text{C}_{1-4}$  fluoroalifático. En algunas realizaciones, uno de  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^d$  es  $\text{C}_{1-4}$  alifático y el otro es hidrógeno. En algunas realizaciones,  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^d$  son cada uno hidrógeno.

55 En una realización,  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^c$  son cada uno  $-\text{OH}$ , y  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^d$  son cada uno hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^a$  es  $-\text{OH}$ , y cada uno de  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^c$ , y  $\text{R}^d$  es hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^a$  es  $-\text{OH}$ ,  $\text{R}^c$  es fluoro o  $-\text{OCH}_3$ , y  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^d$  son cada uno hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^a$  es  $-\text{OH}$ ,  $\text{R}^b$  es  $-\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^c$  es hidrógeno o  $-\text{OH}$ , y  $\text{R}^d$  es hidrógeno. En otra realización,  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^c$  forman juntos un enlace, y  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^d$  son cada uno hidrógeno.

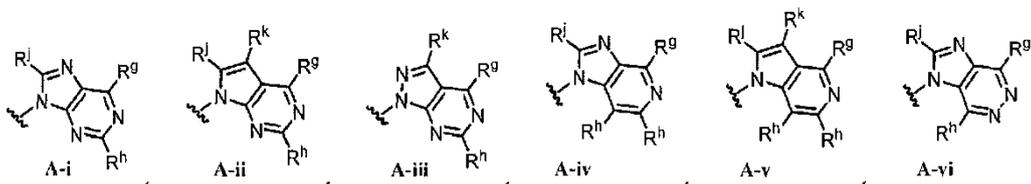
60 En los compuestos de fórmula (I), cada  $\text{R}^f$  es independientemente hidrógeno o  $\text{C}_{1-4}$  alifático. En algunas de tales realizaciones, cada  $\text{R}^f$  es independientemente hidrógeno o  $-\text{CH}_3$ . En ciertas realizaciones, un  $\text{R}^f$  es hidrógeno o  $-\text{CH}_3$ , y el otro  $\text{R}^f$  es hidrógeno. En ciertas realizaciones particulares, cada  $\text{R}^f$  es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I),  $\text{R}^e$  es hidrógeno o  $\text{C}_{1-4}$  alifático. En algunas de tales realizaciones,  $\text{R}^e$  es hidrógeno o  $-\text{CH}_3$ . En ciertas realizaciones,  $\text{R}^e$  es hidrógeno.

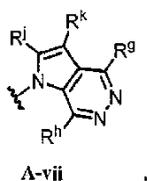
En los compuestos de fórmula (I), R<sup>e</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático. En ciertas realizaciones particulares, R<sup>e</sup> es hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (I), el Anillo **A** se selecciona del grupo constituido por:

5



y



10

donde R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>j</sup> y R<sup>k</sup> son como se define anteriormente y como se define adicionalmente más adelante.

En los compuestos de fórmula (I), cada R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>6</sup>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OH-, -O-(C<sub>1-4</sub> alifático), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub> alifático), -N(C<sub>1-4</sub> alifático)<sub>2</sub>, -SH-, -S-(C<sub>1-4</sub> alifático), o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>h</sup> es hidrógeno o cloro. En ciertas realizaciones particulares, R<sup>h</sup> es hidrógeno.

15

En los compuestos de fórmula (I), cada R<sup>j</sup> es independientemente hidrógeno, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>6</sup>, o un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>j</sup> es independientemente hidrógeno, -OH-, -O-(C<sub>1-4</sub> alifático), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub> alifático), -N(C<sub>1-4</sub> alifático)<sub>2</sub>, -SH-, -S-(C<sub>1-4</sub> alifático), o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>j</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático. En ciertas realizaciones particulares, R<sup>j</sup> es hidrógeno.

20

En los compuestos de fórmula (I), R<sup>k</sup> es hidrógeno, halo, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>6</sup>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>k</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -OH-, -O-(C<sub>1-4</sub> alifático), -NH<sub>2</sub>, -NH-(C<sub>1-4</sub> alifático), -N(C<sub>1-4</sub> alifático)<sub>2</sub>, -SH-, -S-(C<sub>1-4</sub> alifático), o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R<sup>k</sup> es hidrógeno, halo, o C<sub>1-4</sub> alifático. En ciertas realizaciones particulares, R<sup>k</sup> es hidrógeno.

25

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

30

- (a) X es -O-;
- (b) Y es -O- o -CH<sub>2</sub>-;
- (c) R<sup>a</sup> es -OH-;
- (d) R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, o C<sub>1-4</sub> alifático;
- (e) R<sup>c</sup> es hidrógeno, fluoro, o -OR<sup>5</sup>;
- (f) R<sup>e</sup> y R<sup>e</sup> son cada uno hidrógeno;
- (g) cada R<sup>f</sup> es hidrógeno;
- (h) cada R<sup>h</sup> es hidrógeno;
- (i) R<sup>j</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;
- (j) R<sup>k</sup> es hidrógeno, halo, o C<sub>1-4</sub> alifático;
- (k) m es 1; y
- (l) las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta.

35

40

45

En los compuestos de fórmula (I), R<sup>g</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático, C<sub>1-6</sub> fluoroalifático, halo, -R<sup>1g</sup>, -R<sup>2g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>2g</sup>, -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, o -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>2g</sup>.

T<sup>1</sup> es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileo sustituida con 0-2 R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> seleccionados independientemente, en donde la cadena alquileo está interrumpida opcionalmente por -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -C(NR<sup>4</sup>)=N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-O-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, y en donde T1 o una porción del mismo forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 miembros.

50

En algunas realizaciones, T1 es una cadena alqueno C<sub>1-4</sub> sustituida opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de fluoro o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, y -C(O)N(R<sub>4x</sub>)(R<sub>4y</sub>).

En ciertas realizaciones, T<sup>1</sup> es una cadena C<sub>1-4</sub> alqueno sustituida opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, y C<sub>1-4</sub> fluoroalifático.

Cada R<sup>3a</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por -F, -OH, -O(C<sub>1-4</sub> alquilo), -CN, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)(C<sub>1-4</sub> alquilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquilo), -C(O)NH<sub>2</sub>, y -C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alquil).

Cada R<sup>3b</sup> es independientemente un C<sub>1-3</sub> alifático sustituido opcionalmente con R<sup>3a</sup> o R<sub>7</sub>, o dos sustituyentes R<sup>3b</sup> en el mismo átomo de carbono, considerados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros.

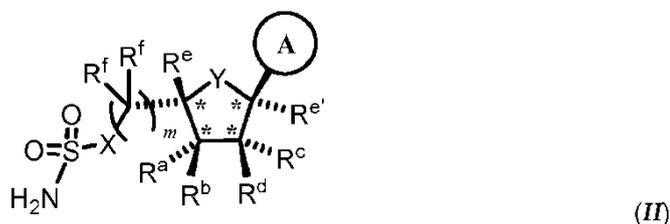
Cada R<sup>7</sup> es independientemente un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

V<sup>1</sup> es -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-O-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -C(NR<sup>4</sup>)=N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-O-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-O-. En algunas realizaciones, V<sup>1</sup> es -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, o -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-. En ciertas realizaciones, V<sup>1</sup> es -N(R<sup>4</sup>)C(O)- o -N(R<sup>4</sup>)C(O)N(R<sup>4</sup>)-. En otras realizaciones, V<sup>1</sup> es -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C≡C-, -O-, -S-, o -N(R<sup>4</sup>)-.

Cada R<sup>19</sup> es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático opcionalmente sustituido.

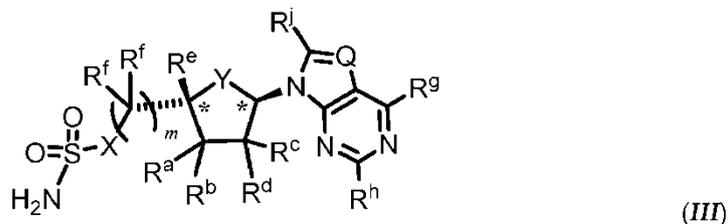
Cada R<sup>29</sup> es independientemente -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C≡C-R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-C(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, o -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>.

La invención se refiere también a un subgénero de los compuestos de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (II):



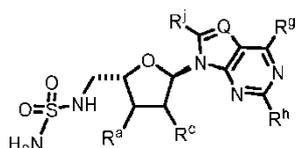
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el Anillo **A** y las variables X, Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, y m tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

La invención se refiere también a un subgénero de los compuestos de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (III):

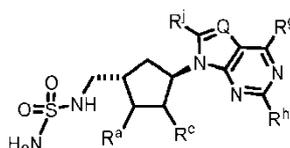


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde Q es =N- o =C(R<sup>k</sup>)-, y las variables X, Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>k</sup>, y m tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

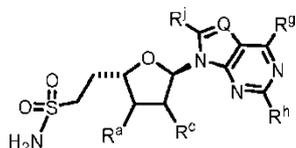
Diversas realizaciones particulares de la invención se refieren a subgéneros de los compuestos de fórmula (III), representados por las fórmulas (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), y (III-F):



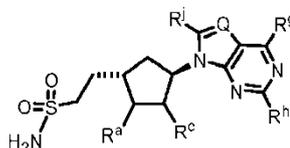
(III-A)



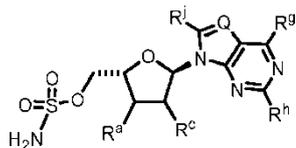
(III-B)



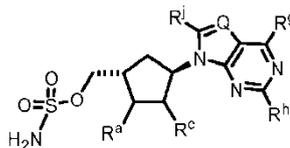
(III-C)



(III-D)



(III-E)

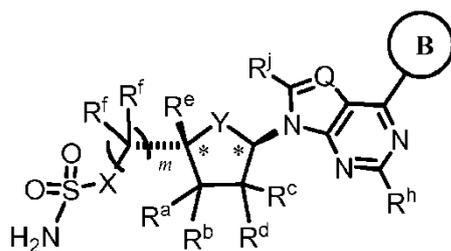


(III-F)

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde las variables Q, R<sup>a</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> y R<sup>i</sup> tienen los valores y valores preferidos descritos en esta memoria para la fórmula (I).

Una realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde R<sup>g</sup> es un grupo arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (IV):

10



(IV)

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:  
 el Anillo **B** es un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0 a 3 átomos de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de oxígeno y azufre; y  
 las variables Q, X, Y, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, y *m* tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

20

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

25

Los átomos de carbono del anillo sustituibles en el Anillo **B** están preferiblemente sustituidos con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C≡C-R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-C(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>, o un grupo alifático opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heterociclilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos sustituyentes adyacentes, considerados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo condensado aromático o no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S.

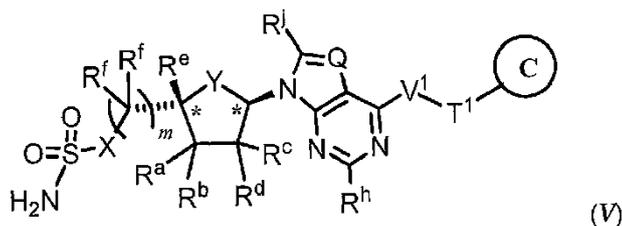
35

En algunas realizaciones, el Anillo **B** está sustituido con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por halo, -CN, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático sustituido opcionalmente con -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>). Las variables R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>4x</sup>, R<sup>4y</sup>, y R<sup>5x</sup> tienen los valores descritos anteriormente para la fórmula (I).

40

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), en donde  $R^9$  es  $-V^1-T^1-R^{19}$ ,  $-V^1-R^{19}$ ,  $-T^1-R^{19}$ , o  $-T^1-V^1-R^{19}$ .  $R^{19}$  es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático mono- o bicíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, la cadena  $C_{1-4}$  alquileo está sustituida opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de fluoro o un  $C_{1-4}$  alifático o  $C_{1-4}$  fluoroalifático sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , y  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ . En ciertas realizaciones,  $T^1$  es una cadena  $C_{1-4}$  alquileo sustituida opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de fluoro,  $C_{1-4}$  alifático, y  $C_{1-4}$  fluoroalifático. En algunas realizaciones,  $V^1$  es  $-N(R^4)C(O)-$ ,  $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ ,  $-N(R^4)SO_2-$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$ , o  $-N(R^4)CO_2-$ . En algunas de tales realizaciones,  $V^1$  es  $-N(R^4)C(O)-$  o  $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$ . En otras realizaciones,  $V^1$  es  $-C(R^5)=C(R^5)$ ,  $-C=C-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ , o  $-N(R^4)-$ . En algunas de tales realizaciones,  $V^1$  es  $-N(R^4)-$ .

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (V):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

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

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

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

el Anillo **C** es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 3 a 8 miembros, o un anillo arilo o heteroarilo sustituido de 5 ó 6 miembros, cualquiera de cuyos anillos está sustituido con 0-2  $R^8$  y 0-2  $R^{80}$ ; y

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

En los compuestos de fórmula (V), el Anillo **C** está sustituido con 0-2  $R^0$  y 0-2  $R^{80}$ , donde:

cada  $R^0$  es independientemente halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-C(R^5)=C(R^5)_2$ ,  $-C\equiv C-R^5$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-NR^4C(O)R^5$ ,  $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ ,  $-NR^4CO_2R^6$ ,  $-N(R^4)SO_2R^6$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-O-C(O)R^5$ ,  $-OCO_2R^6$ ,  $-OC(O)N(R^4)_2$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-CO_2R^5$ ,  $-C(O)N(R^4)_2$ ,  $-C(O)N(R^4)-OR^5$ ,  $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ ,  $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ ,  $-C(=NR^4)-OR^5$ ,  $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ ,  $-C(R^6)=N-OR^5$ , o un grupo alifático opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heterociclilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos  $R^0$  en el mismo átomo de carbono de un anillo saturado, considerados junto con el átomo de carbono, forman un anillo espirocíclico cicloalifático o heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o dos  $R^0$  adyacentes, considerados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático o no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S;

cada  $R^{80}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por  $C_{1-4}$  alifático,  $C_{1-4}$  fluoroalifático, halo,  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ , o un  $C_{1-4}$  alifático o  $C_{1-4}$  fluoroalifático sustituido opcionalmente con  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ ; y

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

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

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

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

En algunas de tales realizaciones, el Anillo **C** es un anillo cicloalifático, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tetrahidropirimidinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2  $R^0$  y 0-2  $R^{80}$ .



indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahydrofurano ilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, quinuclidinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indanilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, cromanilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, bicicloheptanilo y biciclooctanilo. En ciertas realizaciones, el Anillo **D** es un indanilo, tetrahidronaftilo, o cromanilo opcionalmente sustituido.

El Anillo **D** puede estar insustituido o puede estar sustituido en uno cualquiera o en ambos de sus anillos componentes, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En particular, cada átomo de carbono de anillo saturado sustituable en el Anillo **D** está insustituido o sustituido con =O, =S, =C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, =N-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, =N-OR<sup>5</sup>, =N-NHC(O)R<sup>5</sup>, =N-NHCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, =N-NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, =N-R<sup>5</sup> o -RP. Cada átomo de carbono del anillo insaturado sustituable en el Anillo **D** está insustituido o sustituido con -RP. Cada átomo de nitrógeno del anillo sustituable en el Anillo **D** está insustituido o sustituido con -R<sup>9p</sup>. Las variables R<sup>p</sup> y R<sup>9p</sup> tienen los valores descritos más adelante.

Cada R<sup>p</sup> es independientemente halo, -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C≡C-R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-C(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>, o un grupo alifático opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heterociclilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R<sup>p</sup> en el mismo átomo de carbono saturado, considerados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

Cada R<sup>9p</sup> es independientemente -C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un C<sub>1-4</sub> alifático sustituido opcionalmente con R<sup>3</sup> o R<sup>7</sup>.

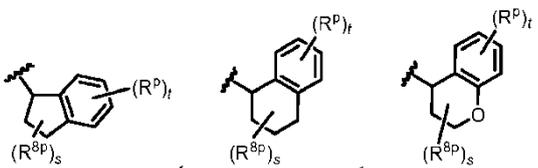
En algunas realizaciones, cada R<sup>p</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por halo, C<sub>1-6</sub> alifático, C<sub>1-6</sub> fluoroalifático, -R<sup>1p</sup>, -R<sup>2p</sup>, -T<sup>2</sup>-R<sup>1p</sup>, y -T<sup>2</sup>-R<sup>2p</sup>; o dos R<sup>p</sup> en el mismo átomo de carbono saturado, considerados junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un anillo cicloalifático espirocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Las variables R<sup>1p</sup>, R<sup>2p</sup>, y T<sup>2</sup> tienen los valores descritos a continuación.

T<sup>2</sup> es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileo sustituida opcionalmente con R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup>.

Cada R<sup>1p</sup> es independientemente un grupo arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Cada R<sup>2p</sup> es independientemente -NO<sub>2</sub>, -CN, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -C≡C-R<sup>5</sup>, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(O)R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -O-C(O)R<sup>5</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>5</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>, o -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>.

En algunas realizaciones, el Anillo **D** se selecciona del grupo constituido por:



cada R<sup>p</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por fluoro, -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático sustituido opcionalmente con -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>);

cada R<sup>8p</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por fluoro, -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático sustituido opcionalmente con -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), con la condición de que R<sup>8p</sup> es distinto de -OR<sup>5x</sup> o -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>) cuando está localizado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo, y con la condición adicional de que cuando dos R<sup>8p</sup> están unidos al mismo átomo de carbono, uno de ellos tiene que seleccionarse del grupo constituido por fluoro, -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), y C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático sustituido opcionalmente con -OR<sup>5x</sup>, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>); o dos R<sup>8p</sup> en el mismo átomo de carbono forman juntos =O o =C(R<sup>5x</sup>)<sub>2</sub>; o dos R<sup>8p</sup> en el mismo átomo de carbono se consideran junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros;

s es 0, 1, 2, 3, o 4;

t es 0, 1, o 2; y

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

- 5 En algunas realizaciones, cada  $R^{8p}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por fluoro,  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ , o un  $C_{1-4}$  alifático o  $C_{1-4}$  fluoroalifático sustituido opcionalmente con  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ ; o dos  $R^{8p}$  en el mismo átomo de carbono se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo espirocíclico de 3 a 6 miembros; con la condición de que  $R^{8p}$  es distinto de  $-OR^{5x}$  o  $-N(R^{4x})(R^{4y})$  cuando está localizado en una posición adyacente átomo de oxígeno del anillo;
- 10 y  
s es 0,1, o 2.

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I), en donde:

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

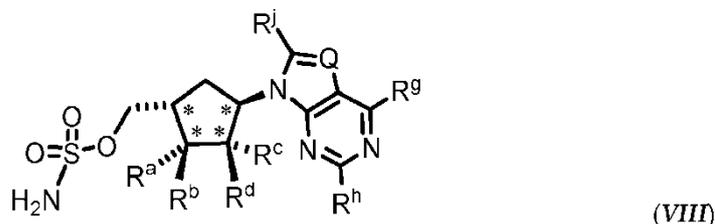
$R^8$  es hidrógeno o  $C_{1-4}$  alifático;

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

$T^3$  es una cadena  $C_{1-6}$  alquileo sustituida con 0-2  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  seleccionados independientemente;  $T^4$  es una cadena  $C_{2-6}$  alquileo sustituida con 0-2  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  seleccionados independientemente;  $R^{9a}$  es  $-C(R^5)=C(R^5)_2$ ,  $-C\equiv C-R^5$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2-N(R^4)_2$ ,  $-C(R^5)=N-OR^5$ ,  $-CO_2R^5$ ,  $-C(O)-C(O)R^5$ ,  $-C(O)R^5$ ,  $-C(O)N(R^4)_2$ ,  $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ , o  $-C(=NR^4)-OR^5$ ; y  $R^{9b}$  es halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-SR^6$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(O)R^5$ ,  $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)CO_2R^5$ ,  $-O-CO_2-R^5$ ,  $-OC(O)N(R^4)_2$ ,  $-OC(O)R^5$ ,  $-N(R^4)-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)S(O)_2R^6$ , o  $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$ .

En algunas de tales realizaciones,  $R^9$  es hidrógeno o un  $C_{1-6}$  alifático o  $C_{1-6}$  fluoroalifático sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ ,  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ .

En una realización particular, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (I), caracterizado por la fórmula (VIII):

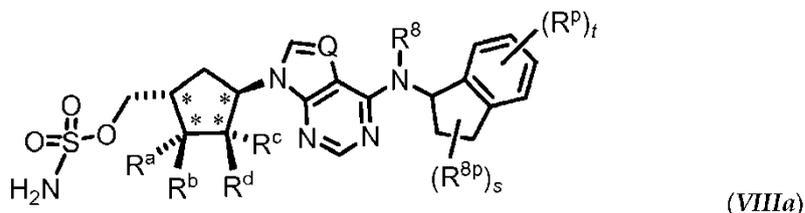


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde :

las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta; y

las variables Q,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^g$ ,  $R^h$ , y  $R^j$  tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para las fórmulas (I)-(VII).

En algunas realizaciones, la invención se refiere a un subgénero de los compuestos de fórmula (VIII), caracterizado por la fórmula (VIIIa):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

$R^a$  es  $-OH$ ;

$R^b$  y  $R^d$  son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, o  $C_{1-4}$  alifático;

$R^c$  es hidrógeno, fluoro, o  $-OR^{5x}$ ;

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

cada  $R^p$  se selecciona independientemente del grupo constituido por fluoro,  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ , o un  $C_{1-4}$  alifático o  $C_{1-4}$  fluoroalifático sustituido opcionalmente con  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ ;

5 cada  $R^{8p}$  se selecciona independientemente del grupo constituido por fluoro,  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ , o un  $C_{1-4}$  alifático o  $C_{1-4}$  fluoroalifático sustituido opcionalmente con  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ , con la condición de que  $R^{8p}$  es distinto de  $-OR^{5x}$  o  $-N(R^{4x})(R^{4y})$  cuando está localizado en una posición adyacente a un átomo de oxígeno del anillo, y con la condición adicional de que cuando dos  $R^{8p}$  están unidos al mismo átomo de carbono, uno de ellos tiene que seleccionarse del grupo constituido por fluoro,  $-CO_2R^{5x}$ ,  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ , y  $C_{1-4}$  alifático o  $C_{1-4}$  fluoroalifático sustituido  
10 opcionalmente con  $-OR^{5x}$ ,  $-N(R^{4x})(R^{4y})$ ,  $-CO_2R^{5x}$ , o  $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ ; o dos  $R^{8p}$  en el mismo átomo de carbono forman juntos  $=O$  o  $=C(R^{8x})_2$ ;

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

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

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

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

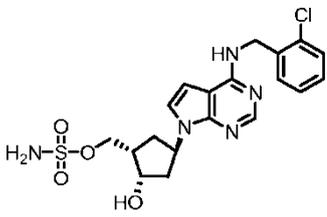
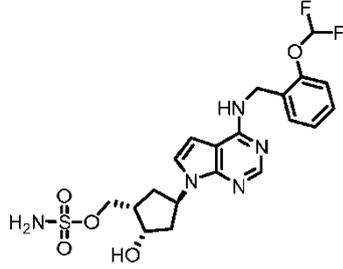
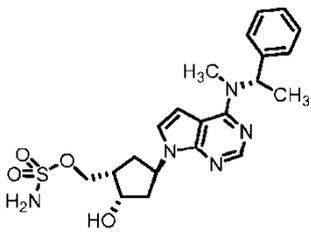
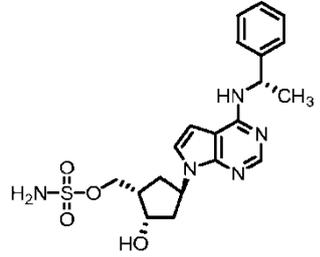
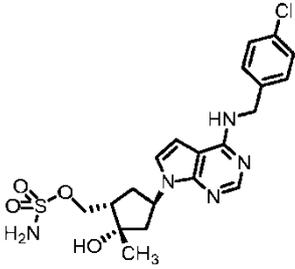
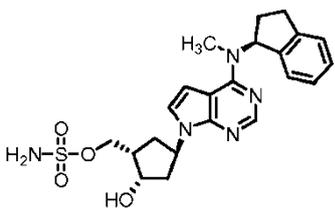
$s$  es 0, 1, 2, 3, o 4; y

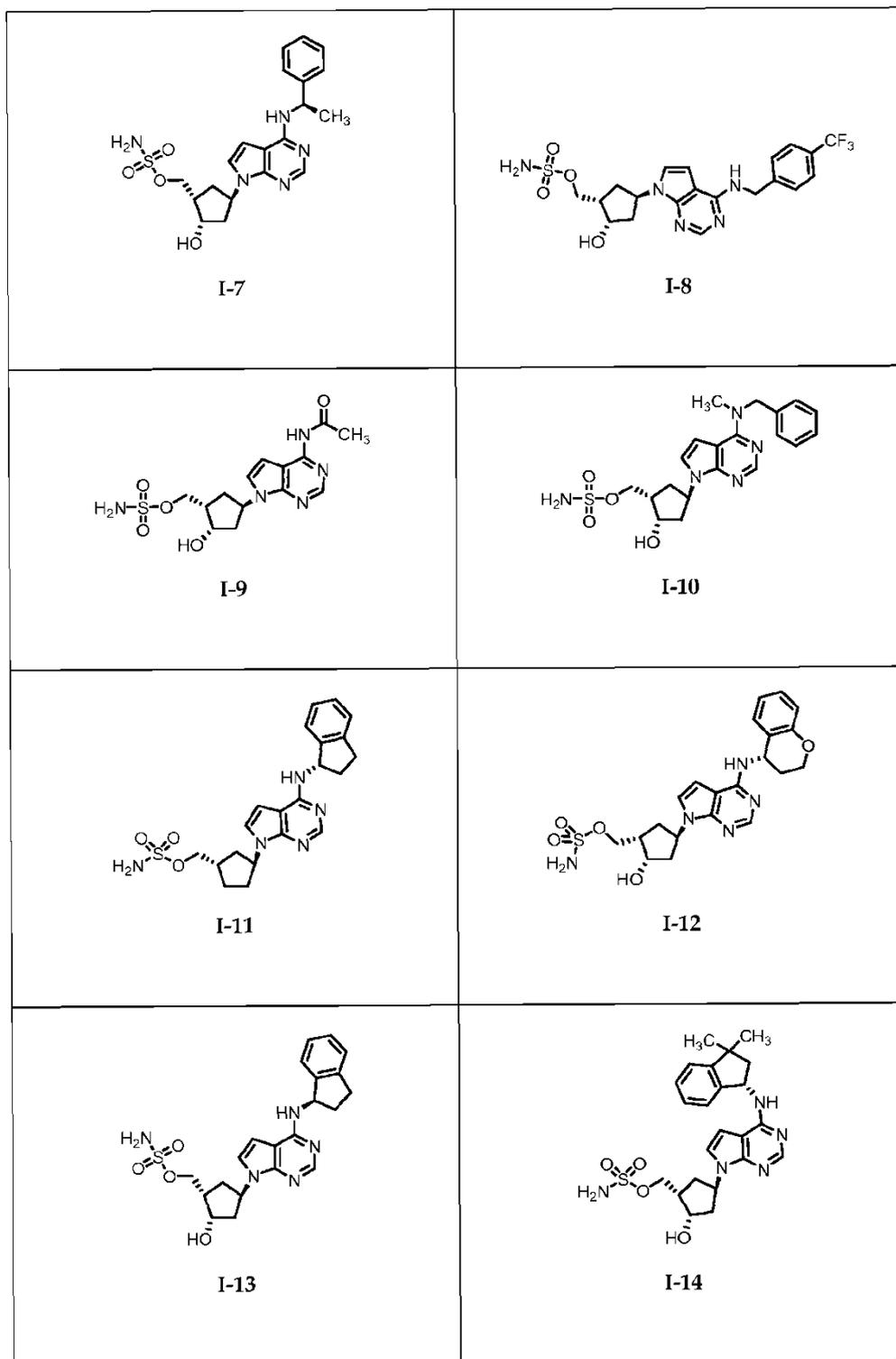
$t$  es 0, 1, o 2.

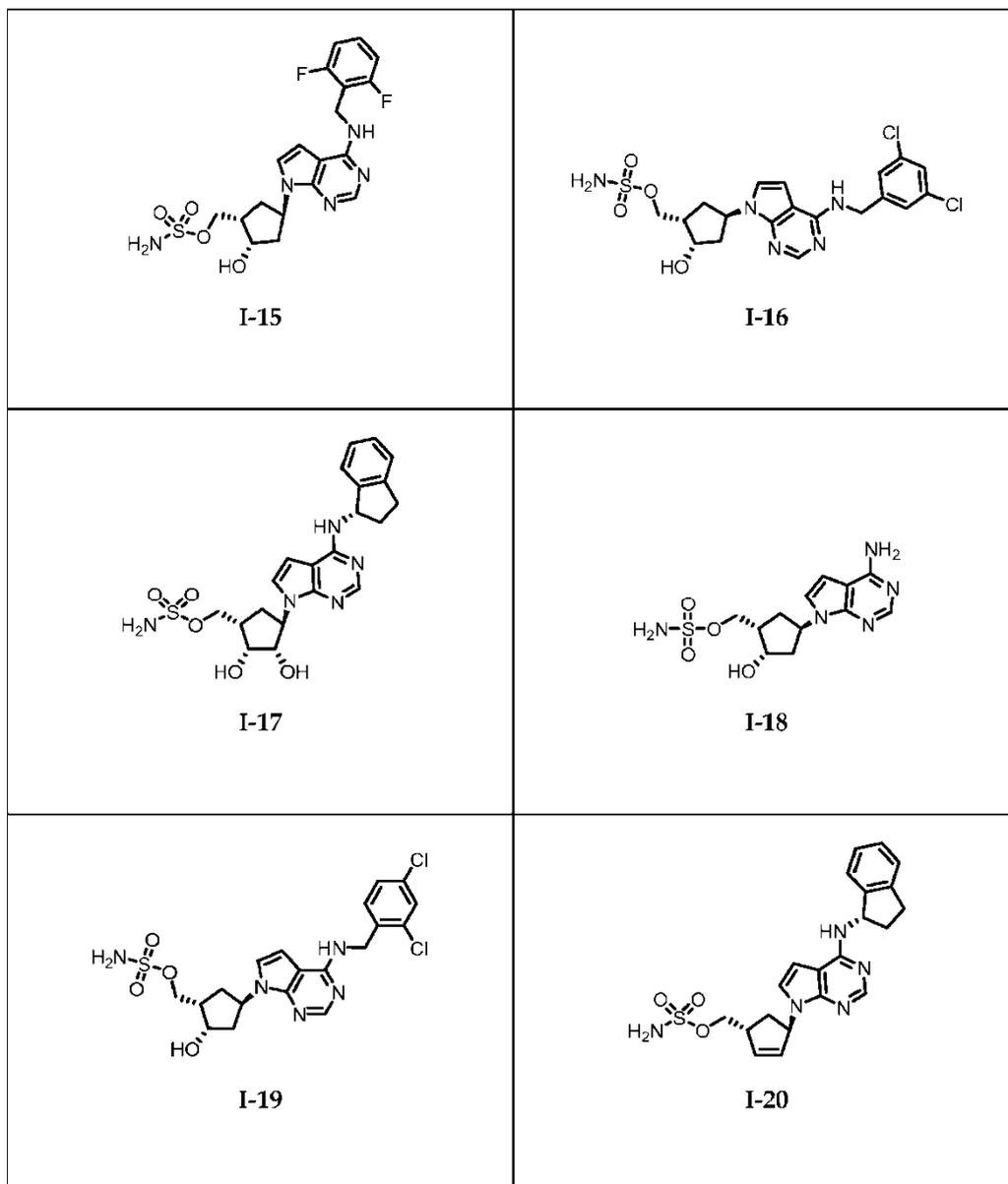
25 Definiciones de subgéneros para el Anillo **A** y las variables X, Y,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  descritas para la fórmula (I) se aplican también a las fórmulas (II)-(VIII). Los compuestos que materializan cualquier combinación de los valores preferidos para las variables descritas en esta memoria están dentro del alcance de la presente invención.

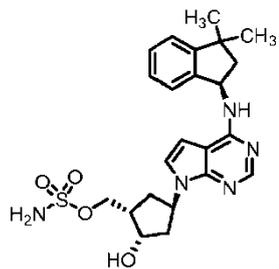
30 Ejemplos representativos de los compuestos de fórmula (I) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Inhibidores de las Enzimas Activadoras

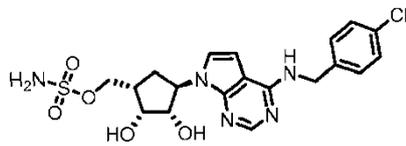
 <p style="text-align: center;"><b>I-1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-2</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-3</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-4</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-5</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-6</b></p>



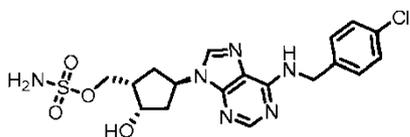




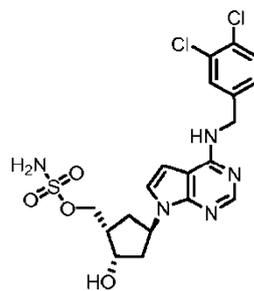
I-21



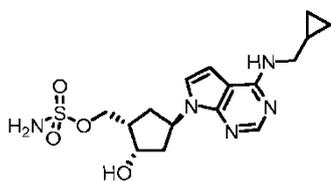
I-22



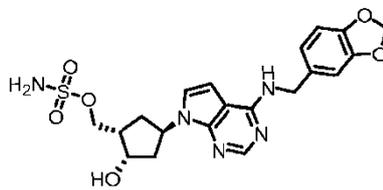
I-23



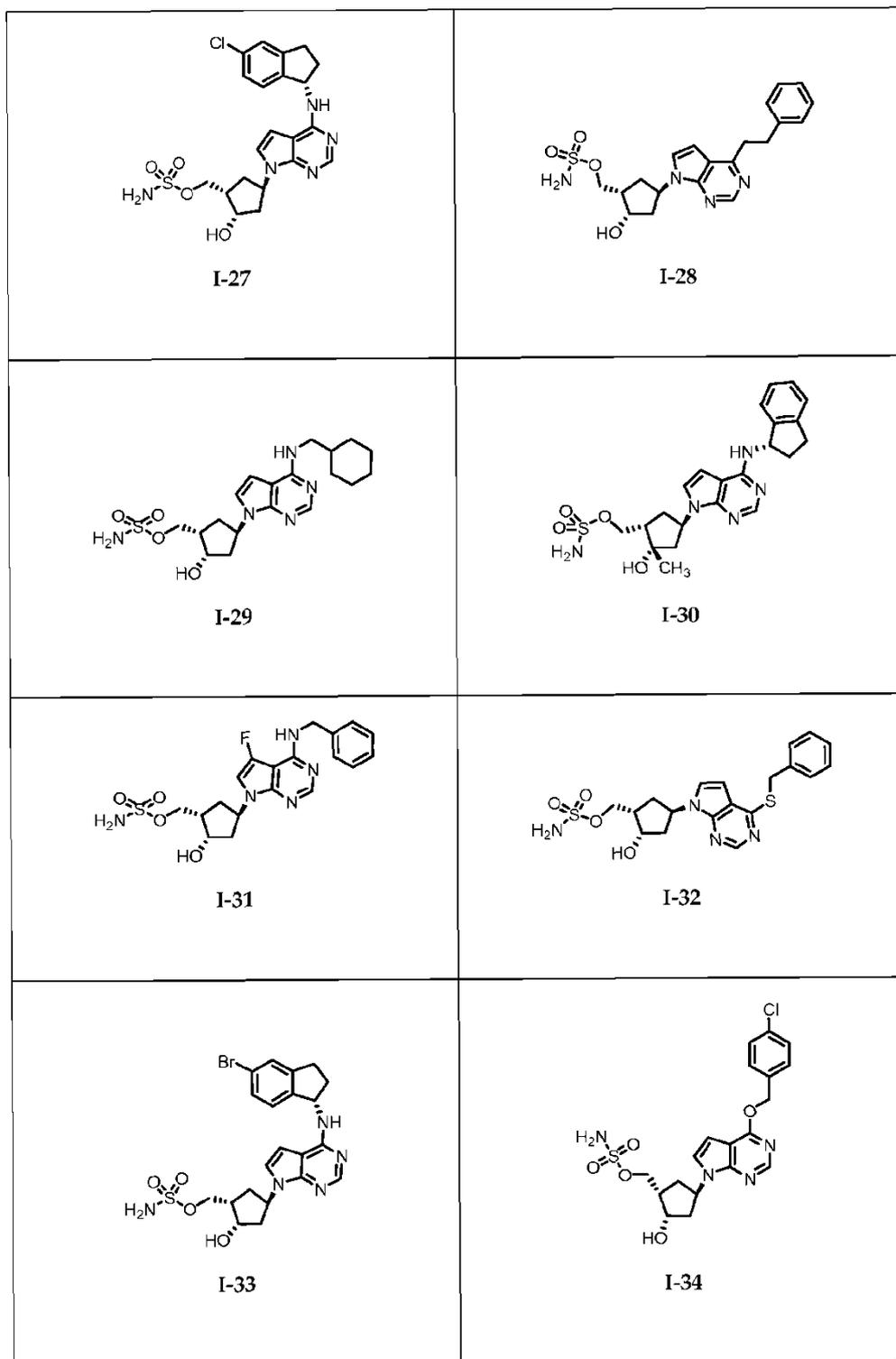
I-24

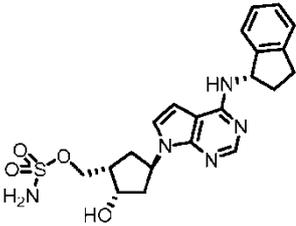
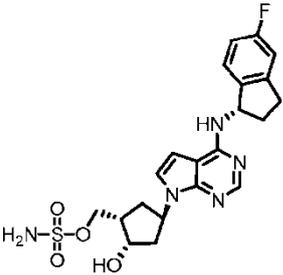
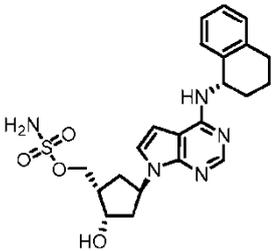
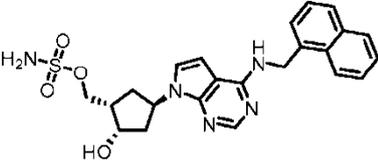
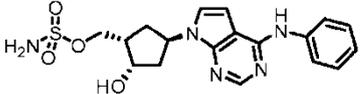
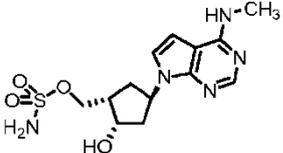
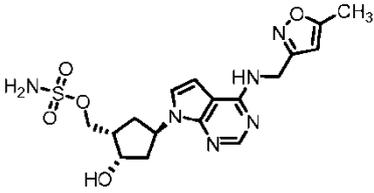
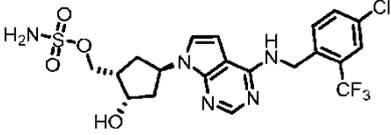


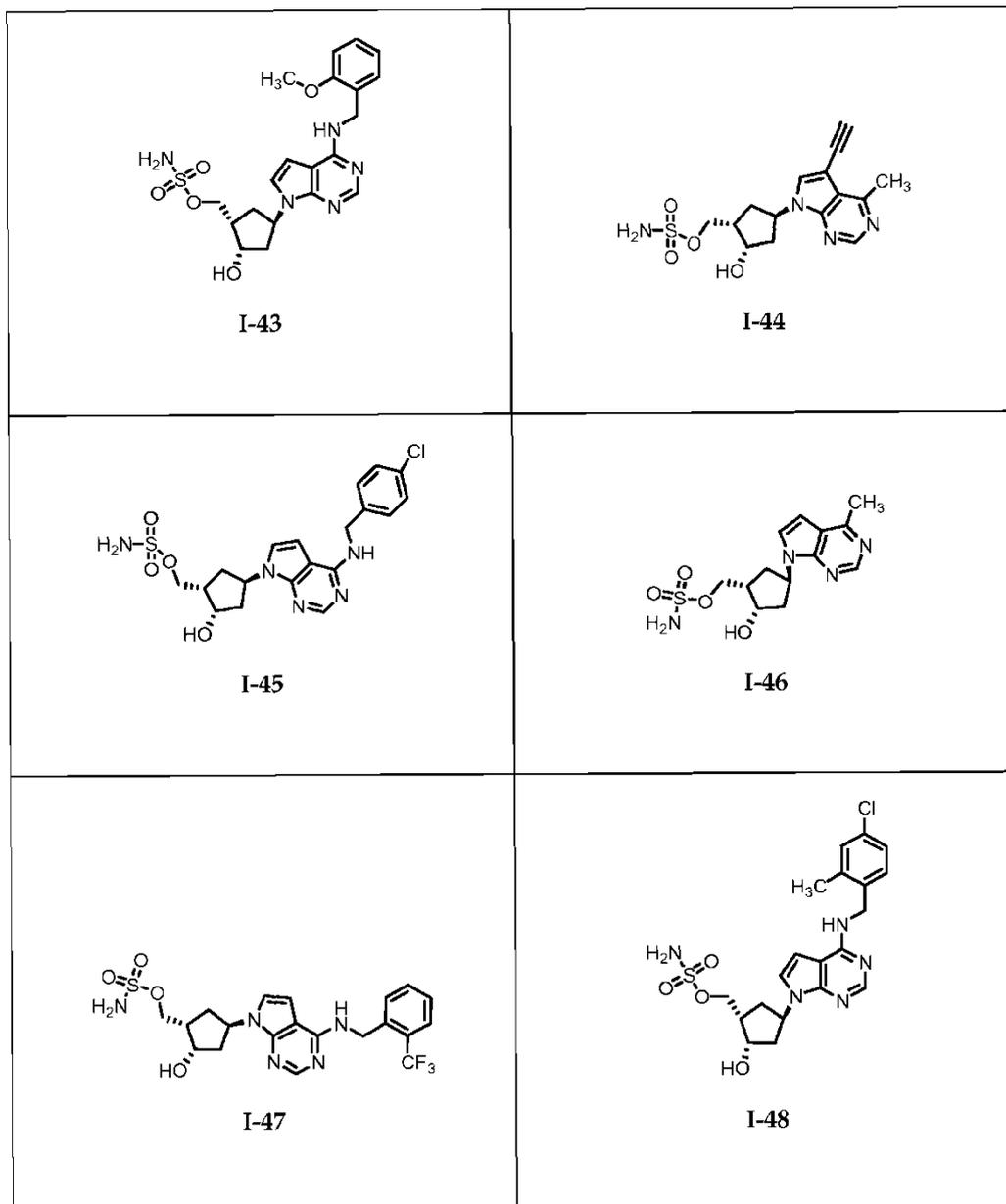
I-25

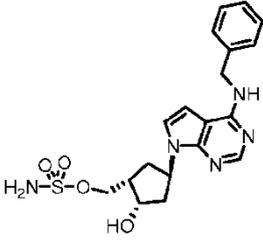
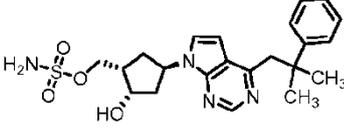
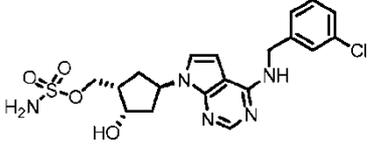
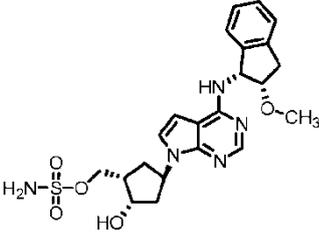
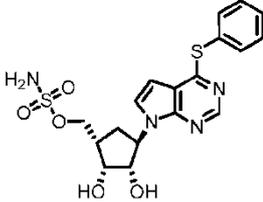
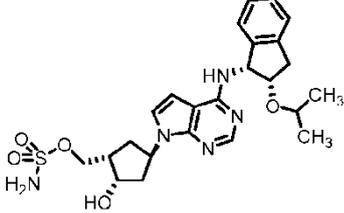
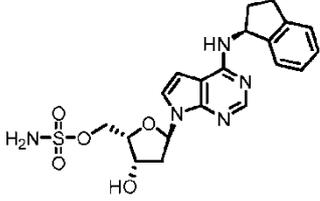
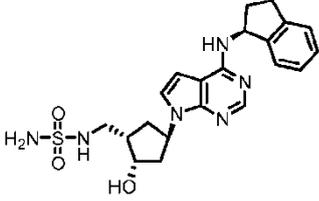


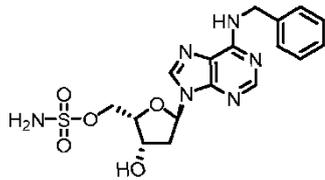
I-26



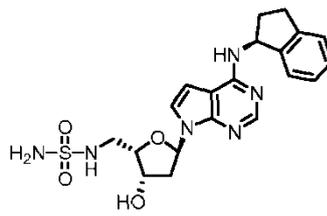
 <p style="text-align: center;"><b>I-35</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-36</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-37</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-38</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-39</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-40</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-41</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-42</b></p>



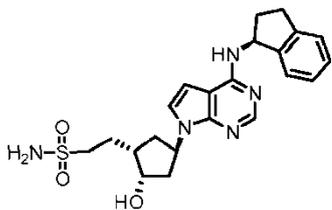
 <p style="text-align: center;"><b>I-49</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-50</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-51</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-52</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-53</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-54</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-55</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-56</b></p>



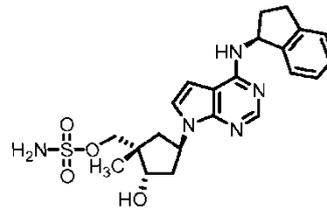
I-57



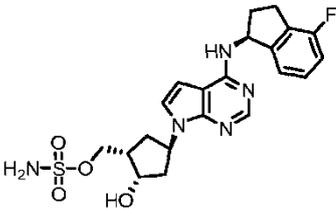
I-58



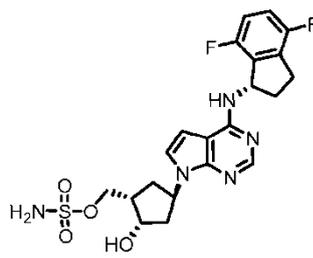
I-59



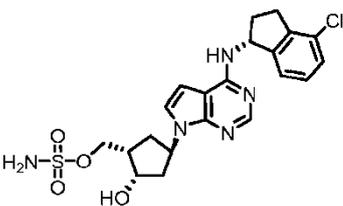
I-60



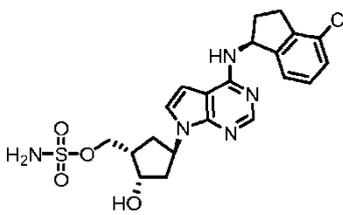
I-61



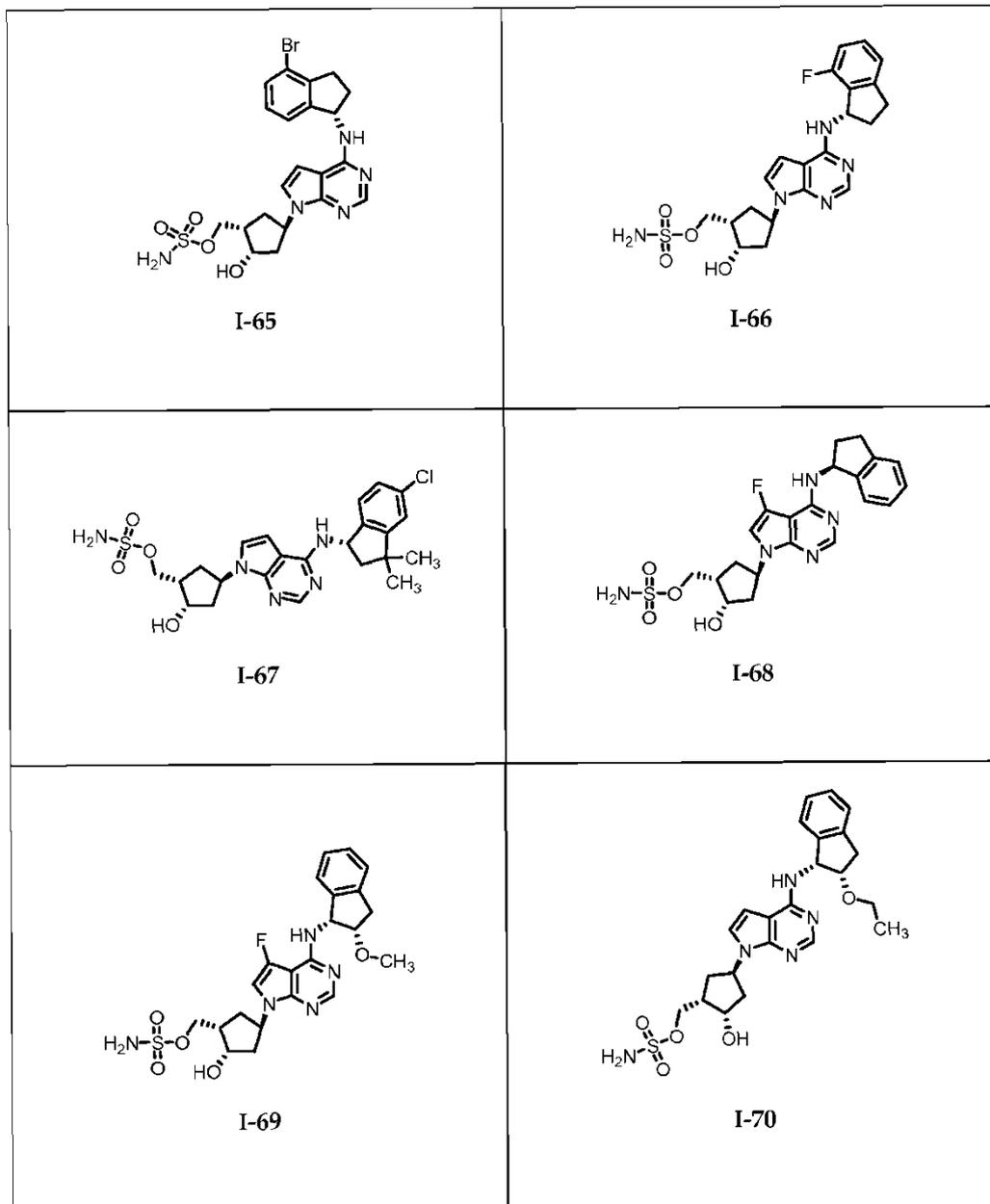
I-62

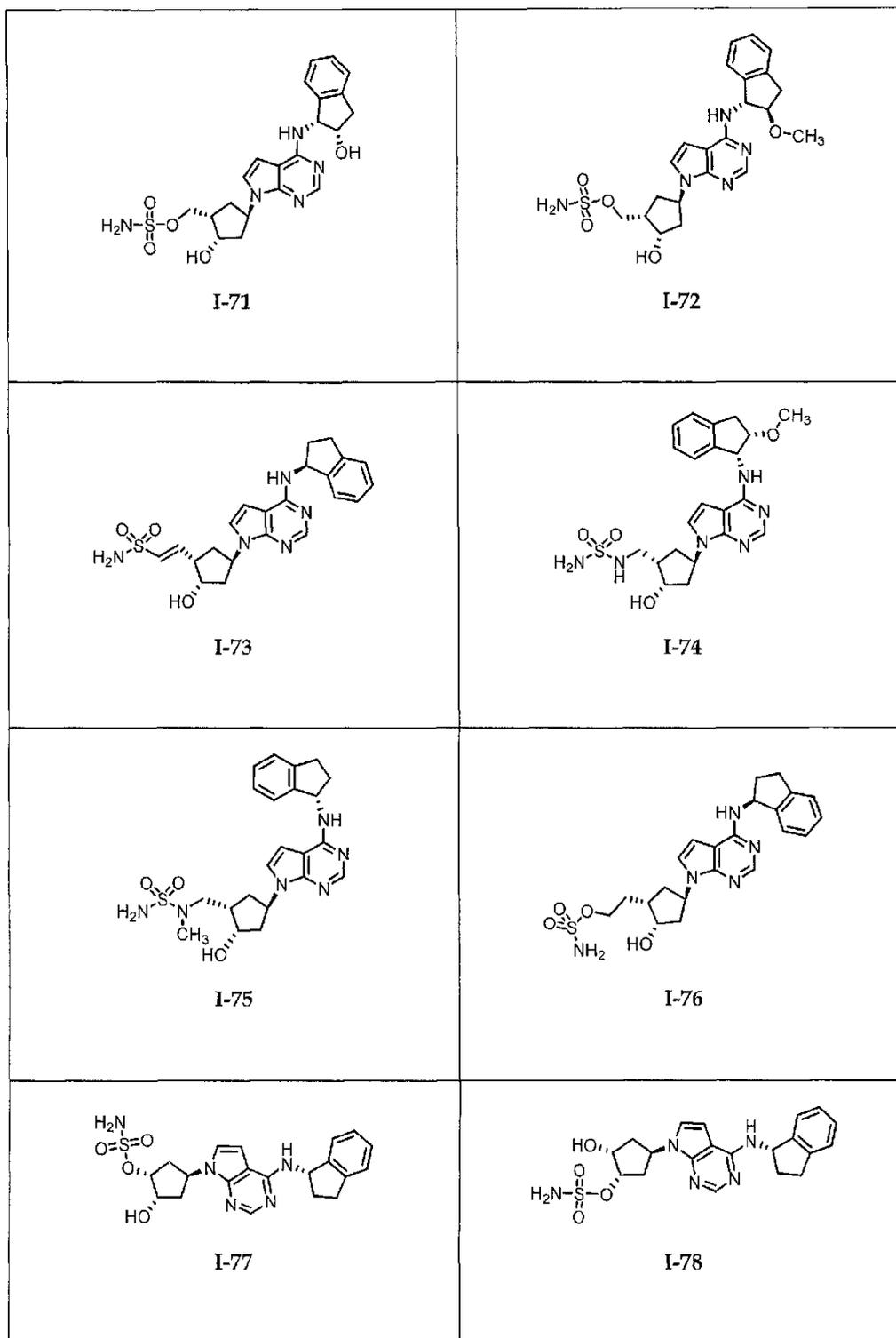


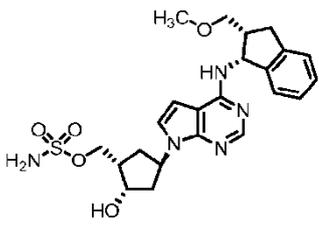
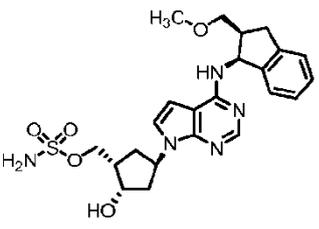
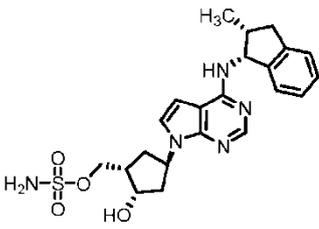
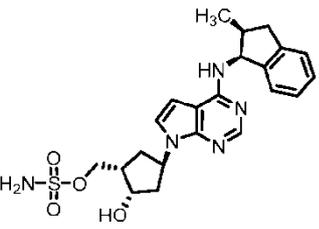
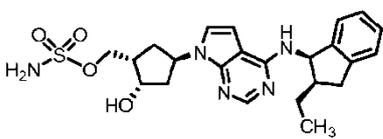
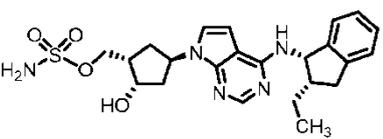
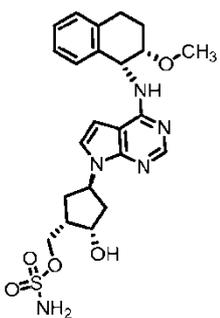
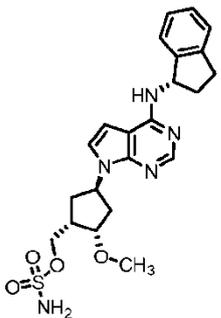
I-63



I-64





 <p style="text-align: center;"><b>I-79</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-80</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-81</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-82</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-83</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-84</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>I-85</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>I-86</b></p>

Los compuestos de la Tabla 1 anterior pueden identificarse también por los nombres químicos siguientes:

	Nombre Químico
I-1	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-2	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(difluorometoxi)bencil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metil-sulfamato
I-3	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-4	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1S)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-5	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil-sulfamato
I-6	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-7	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1R)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-8	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[4-(trifluorometil)bencil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-9	{(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil}metil-sulfamato
I-10	((1S,2S,4R)-4-{4-[bencil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-11	((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-12	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)-metil-sulfamato
I-13	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-14	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metil-sulfamato
I-15	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-16	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-17	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2,3-dihidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-18	[(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidrox ciclopentil]metil-sulfamato
I-19	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-20	((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)metil-sulfamato
I-21	[(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-hidrox ciclopentil]metil-sulfamato
I-22	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,3-dihidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-23	((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-24	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-25	((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-26	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato
I-27	[(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-hidrox ciclopentil]metil-sulfamato
I-28	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-feniletíl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metil-sulfamato
I-29	((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato

	Nombre Químico
I-30	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil-sulfamato
I-31	{(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilamino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato
I-32	{(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato
I-33	[(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]metil-sulfamato
I-34	((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-35	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-36	[(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]metil-sulfamato
I-37	((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)-metil-sulfamato
I-38	((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1-naftilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-39	[(1S,2S,4R)-4-(4-anilino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-40	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metil-sulfamato
I-41	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-42	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(4-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]-metil-sulfamato
I-43	((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(2-metoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-44	[(1S,2S,4R)-4-(5-etinil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-45	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-46	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-47	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(2-(trifluorometil)bencil]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-48	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-49	{(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato
I-50	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-metil-2-fenilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentil}metil-sulfamato
I-51	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-52	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-53	{(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentil}metil-sulfamato
I-54	[(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]metil-sulfamato
I-55	((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metil-sulfamato
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	{(2S,3S,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il}-metil-sulfamato
I-58	N-[(2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofurano-2-il)metil]sulfamida
I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)-etanosulfonamida

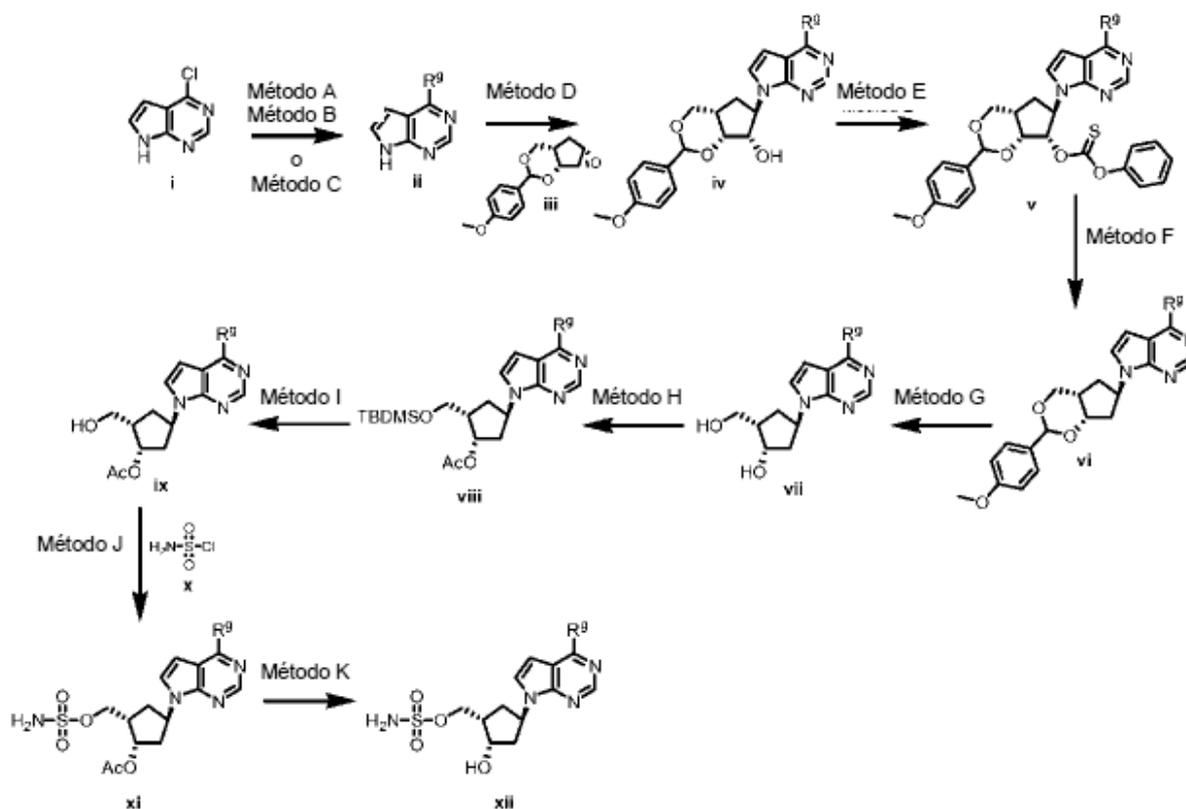
	Nombre Químico
I-60	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-1-metilciclopentil)metil-sulfamato
I-61	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-62	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-63	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-64	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-66	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-67	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-69	[(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]metil-sulfamato
I-70	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2S)-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-71	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-72	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-73	(E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilenosulfonamida
I-74	N-[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil)sulfamida
I-75	N-[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)-metil]-N-metilsulfamida
I-76	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilsulfamato
I-77	(1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)sulfamato
I-78	(1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)sulfamato
I-79	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-80	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1S,2S)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-81	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-82	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-83	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2R)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato

I-84	[[ <i>(1S,2S,4R)</i> -4-(4-[[ <i>(1S,2S)</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]metil-sulfamato
I-85	[[ <i>(1S,2S,4R)</i> -2-hidroxi-4-(4-[[ <i>(1R,2S)</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]metil-sulfamato
I-86	[[ <i>(1S,2S,4R)</i> -4-{4-[[ <i>(1S)</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]metil-sulfamato

### Metodología General de Síntesis

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos para una persona con experiencia ordinaria en la técnica y/o por referencia a los esquemas que se muestran a continuación y los ejemplos de síntesis que siguen. Rutas de síntesis ilustrativas se exponen en los Esquemas 1-10 siguientes, y en los Ejemplos.

### 10 Esquema 1: Ruta general para la síntesis de ((*1S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-ciclopentil)metil-sulfamatos sustituidos en posición 4



15 El Esquema 1 anterior muestra una ruta general para la preparación de compuestos de fórmula (I), donde el Anillo A tiene la fórmula A-ii. Las personas con experiencia ordinaria en la técnica reconocerán que los compuestos de fórmula (I) en la cual el Anillo A es distinto de A-ii pueden prepararse por la misma ruta general, comenzando con materiales de partida apropiados análogos a i.

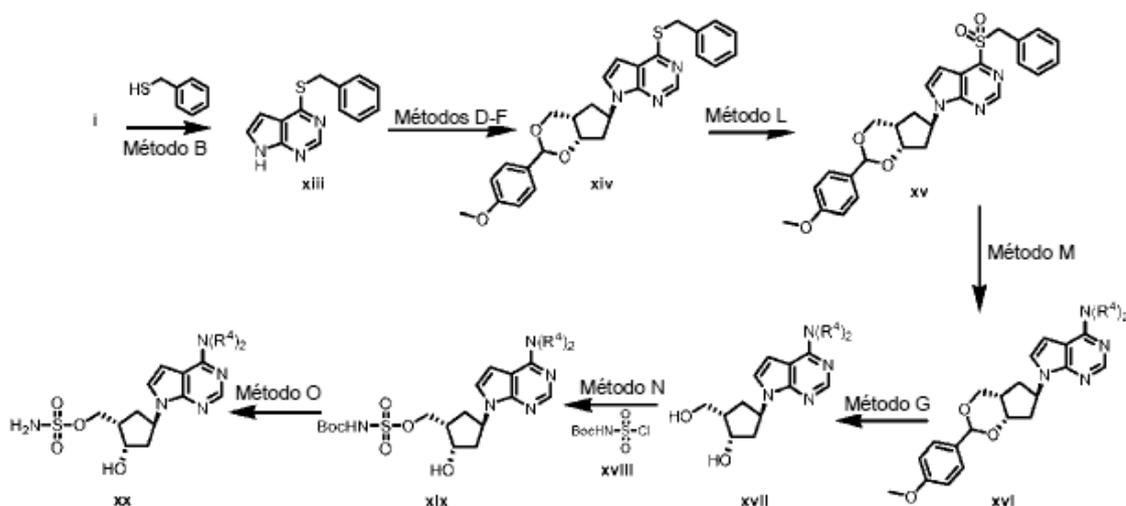
20 Métodos para la síntesis de pirrolopirimidinas cloro-sustituidas tales como la fórmula i se conocen (P. Reigan et al., Biorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5247-5250; J. Heterocyclic Chem., 1988, 25,1633-1639). Como se muestra en el Esquema 1, la conversión de compuestos de fórmula i en pirrolopirimidinas sustituidas se realiza por acoplamiento 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 disolventes próticos, tales como butano o isopropanol, utilizando una base apropiada, tal como DIPEA o Et<sub>3</sub>N (Método A). Alternativamente, las pirrolopirimidinas i pueden acoplarse con un alcohol adecuadamente sustituido en H<sub>2</sub>O en presencia de una base, tal como KOH, a temperaturas de reflujo (Método B). Los compuestos de fórmula i pueden tratarse con reactivos de Grignard en presencia de acetilacetato férrico en THF (Método C) para proporcionar pirrolopirimidinas sustituidas

en el carbono. Los compuestos **iv** se preparan a partir de **ii** por apertura del epóxido **iii** con una base adecuada, tal como NaH, LiHMDS, o carbonato de cesio, a temperaturas elevadas en DMF (Método D).

Para la preparación de compuestos de fórmula (*I*), en la cual R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno hidrógeno, una desoxigenación puede efectuarse en esta etapa. Así, la alquilación de compuestos de fórmula **iv** para proporcionar los xantatos **v** se efectúa por tratamiento con clorofeniltionocarbonato y una base adecuada, tal como DMAP, en DCM (Método E). La desoxigenación de los compuestos de fórmula **v** se realiza por tratamiento con una fuente de radicales, tal como Bu<sub>3</sub>SnH, y un iniciador de radicales, tal como AIBN, en tolueno a reflujo (Método F). La desprotección subsiguiente con un ácido acuoso tal como AcOH (Método G), proporciona los compuestos de fórmula **vii**.

El alcohol primario de los dioles de fórmula **vii** se protege selectivamente, v.g. con un grupo protector sililo voluminoso tal como TBDMS. El tratamiento subsiguiente con anhídrido acético proporciona los alcoholes protegidos de fórmula **viii** (Método H). La desprotección selectiva del alcohol primario utilizando un reactivo de fluoruro, tal como hidrófluoruro de piridina, en un disolvente básico, tal como piridina, proporciona compuestos de fórmula **ix** (Método I). El tratamiento ulterior con clorosulfonamida **x** recién preparada proporciona los sulfamatos **xi** penúltimos (Método J). La eliminación del acetato por tratamiento con una base, tal como amoníaco, en MeOH de acuerdo con el Método K proporciona los compuestos de fórmula **xii**.

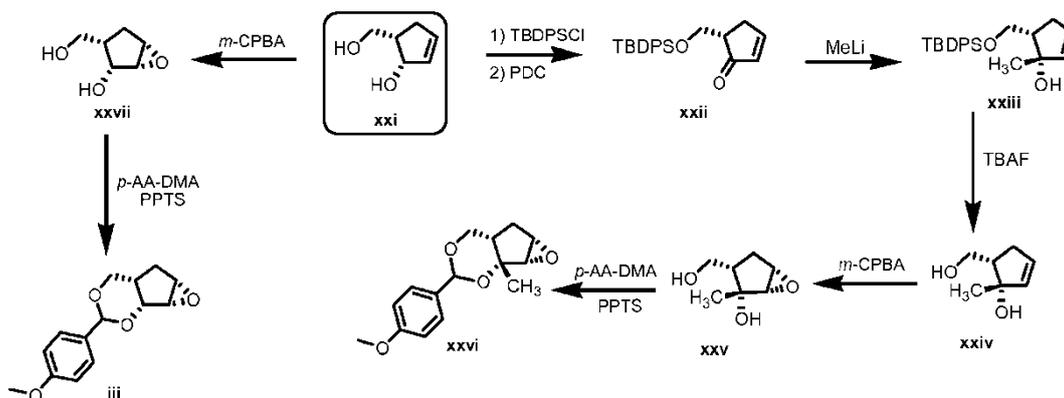
### Esquema 2: Ruta alternativa para la síntesis de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-ciclopentil)metil-sulfamatos sustituidos con N en posición 4



Los compuestos de fórmula (*I*), en donde R<sup>g</sup> es -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, se pueden preparar por un procedimiento alternativo en el cual un compuesto intermedio de una etapa posterior que incorpora un grupo lábil tal como una sulfona es desplazado directamente por una amina sustituida. Como se muestra en el Esquema 2, el tratamiento de los compuestos de fórmula **i** con bencilmercaptano en las condiciones descritas en el Método B proporciona las bencilulfanil-pirrolopirimidinas de fórmula **xiii**. El tratamiento subsiguiente en las condiciones reseñadas en los métodos D-F proporciona los compuestos de fórmula **xiv**. Los compuestos de fórmula **xiv** se hacen reaccionar con un agente oxidante, tal como *m*-CPBA, en DCM en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, para proporcionar las sulfonas de fórmula **xv** (Método L).

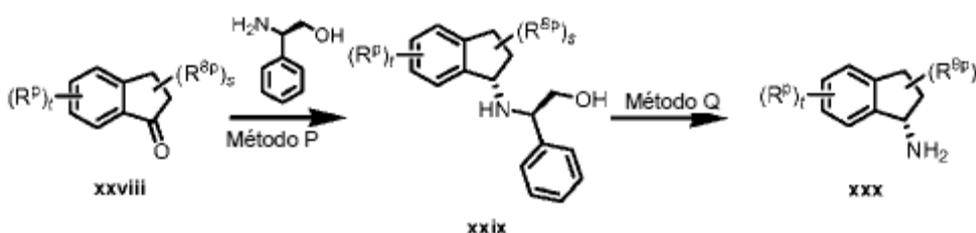
Los compuestos de fórmula **xvi** se sintetizan luego por tratamiento de **xv** con una amina adecuadamente sustituida utilizando una base, tal como DIPEA, en un disolvente prático de punto de ebullición elevado, tal como EtOH, a temperaturas elevadas (Método M) de modo análogo a procedimientos de la bibliografía (Lin, X.; Robins, M.J., Organic Lett. 2000, 2, 3497-3499). La eliminación del grupo protector se realiza de manera análoga a la representada en el Esquema 1, utilizando el procedimiento descrito en el método G, para dar los dioles de fórmula **xvii**. Se conocen métodos para la síntesis de clorosulfonilcarbamato de *tert*-butilo **xviii** (Hirayama et al., Biorg. Med. Chem., 2002, 10,1509-1523), y este reactivo se hace reaccionar selectivamente con el alcohol primario utilizando una base estéricamente impedida, tal como 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, en un disolvente, tal como AcCN, para proporcionar los Boc-sulfamatos de fórmula **xix** (Método N). La desprotección con TFA conforme al método O proporciona los compuestos de fórmula **xx**. La conversión de los compuestos **xv** en **xvi** presenta la ventaja potencial de ser aplicable a la síntesis de bibliotecas en fase de solución.

### Esquema 3: Síntesis de epóxidos sustituidos



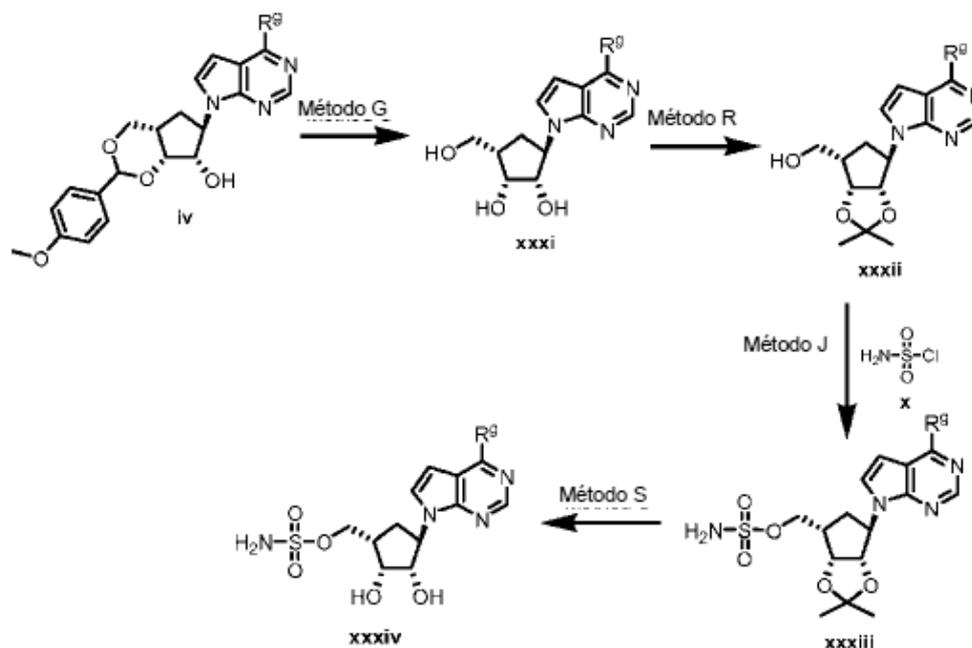
Se conocen métodos para la síntesis del alqueno-diol intermedio **xxi** (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2002, 21, 65-72). Por tratamiento con *m*-CPBA, el diol **xxi** se convierte en el epóxido **xxvii**. La protección subsiguiente del diol utilizando *p*-anisaldehído-dimetil-acetal proporciona el epóxido **iii**. Alternativamente, la protección con TBDPS del alcohol primario de **xxi** seguida por oxidación con PDC da la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **xxii**. La adición de MeLi a la cetona en Et<sub>2</sub>O da el alcohol terciario **xxiii**, y el tratamiento con TBAF en THF proporciona el diol **xxiv**. La epoxidación y la protección del diol proporciona el epóxido sustituido protegido **xxvi**.

Esquema 4: Ruta general para la síntesis de aminoindanos sustituidos



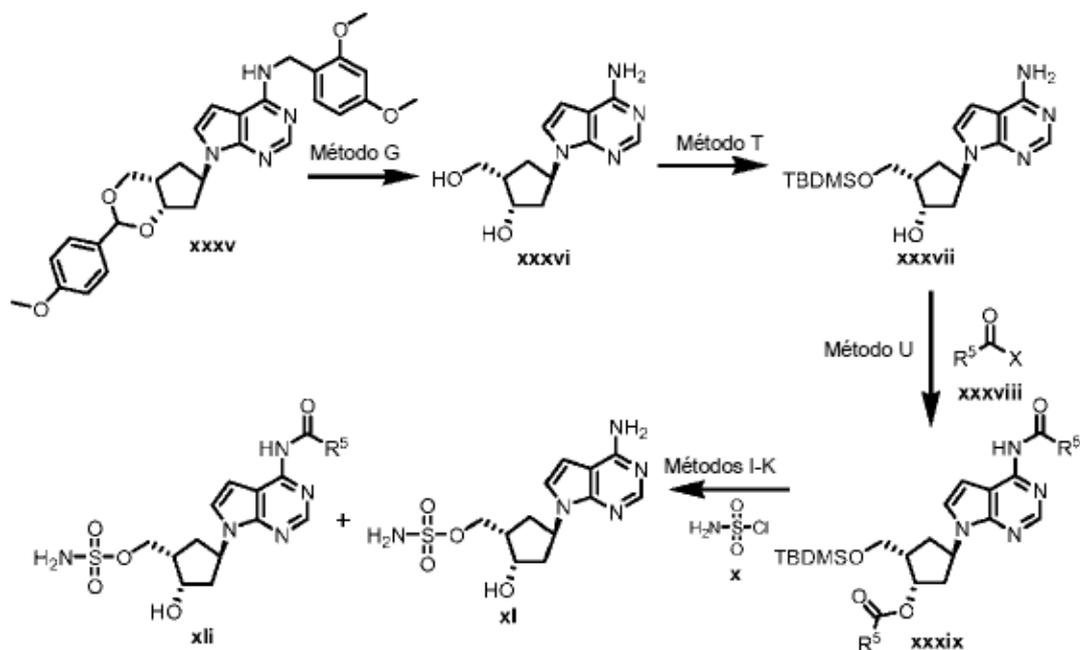
Los aminoindanos utilizados para la preparación de compuestos 4-aminoindano de fórmula **xxx**, o bien están disponibles comercialmente, o se preparan por los métodos de la bibliografía puestos de relieve en el Esquema 4. Las aminoindanonas adecuadamente sustituidas de fórmula **xxviii** se tratan con (R)-2-amino-2-feniletanol para proporcionar la imina intermedia deseada. La reacción subsiguiente con un agente reductor apropiado, tal como borohidruro de sodio en presencia de AcOH, da los aminoalcoholes de fórmula **xxix** (Método P). El tratamiento con tetraacetato de plomo, seguido por calentamiento a reflujo en HCl, da los aminoindanos de fórmula **xxx** (Método Q). Un experto en la técnica reconocerá que el uso de (S)-2-amino-2-feniletanol en el método P puede utilizarse para proporcionar el enantiómero opuesto de indano **xxx**.

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



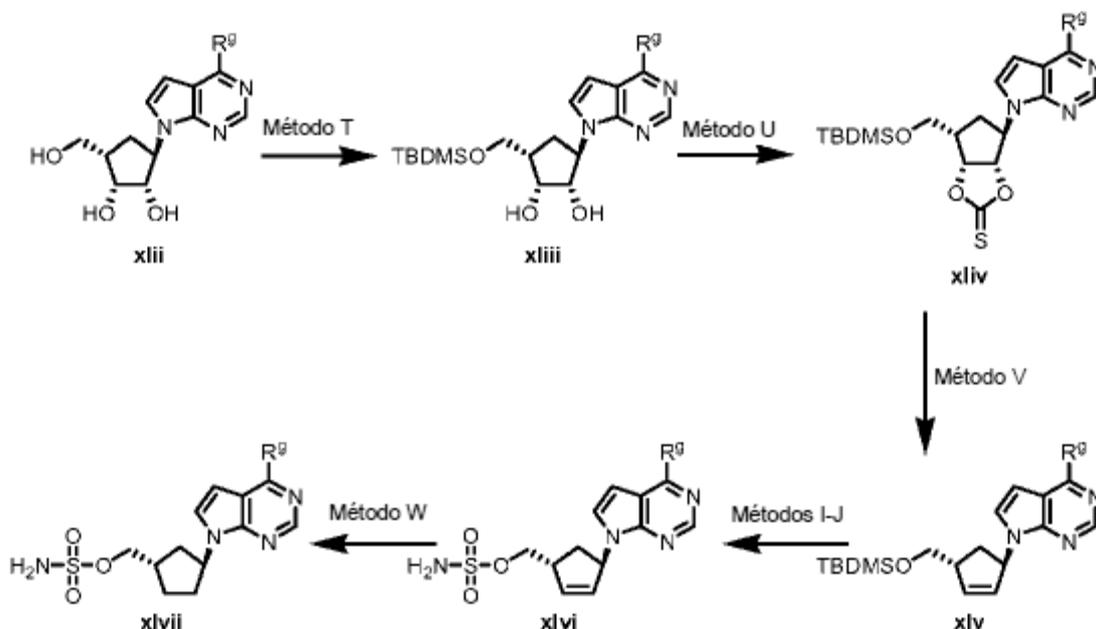
Los compuestos de fórmula (I), en la que  $R^c$  es  $-OR^5$ , pueden prepararse como se reseña en el Esquema 5. Así, los compuestos de fórmula **iv**, preparados en el Esquema 1, se convierten directamente en trioles de fórmula **xxxi** (Método G). La protección de los dos alcoholes secundarios con 2,2-dimetoxi propano y un catalizador ácido, tal como *p*-TSA monohidratado, en acetona proporciona isopropilidenos **xxxii** (Método R). La reacción ulterior con clorosulfonamida **x** por el método J, como se describe en el Esquema 1, proporciona los sulfamatos de fórmula **xxxiii**. La eliminación del isopropilideno utilizando un ácido, tal como TFA, en presencia de agua da lugar a los compuestos de fórmula **xxxiv** (I-C), conforme al método S. Alternativamente, el triol **xxxi** puede sulfamoiarse selectivamente en el hidroxilo primario y desprotegerse como se describe en el Esquema 2, métodos N-O, para dar los compuestos de la fórmula **xxxiv**.

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



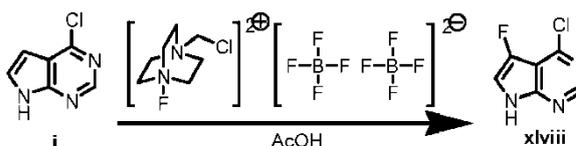
Los compuestos de fórmula **xxxv** se preparan por los métodos descritos en el Esquema 1. EL tratamiento de las bencilaminas **xxxv** con un ácido acuoso, tal como AcOH, proporciona las aminas **xxxvi** (Método G). La protección selectiva del alcohol primario utilizando TBDMSO<sub>1</sub> y una base apropiada, tal como imidazol, en DMF, da los compuestos de fórmula **xxxvii** (Método T). La bis-acilación se efectúa por tratamiento con un reactivo acilante adecuadamente sustituido de fórmula **xxxviii** (X = Cl, OH, -OC(O)R<sup>5</sup>) y una base apropiada, tal como piridina, para proporcionar los compuestos de fórmula **xxxix** (Método U). El sometimiento de los compuestos **xxxix** a las condiciones descritas en los Métodos I-K proporciona a la vez los análogos totalmente desprotegidos **xli** y las amidas **xlii**.

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



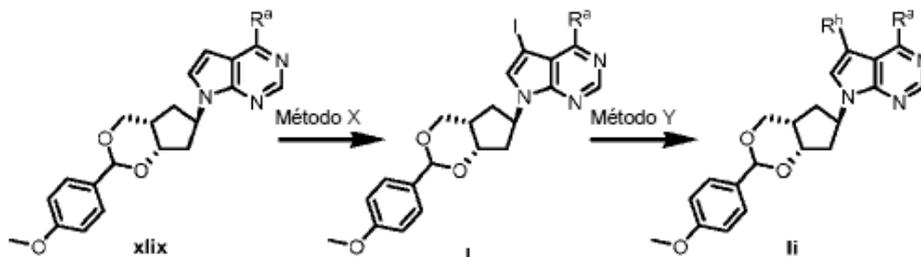
Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R^a$  y  $R^c$  forman juntos un enlace, y los compuestos de fórmula (I) en la cual cada uno de  $R^a$ - $R^d$  es hidrógeno, pueden prepararse como se reseña en el Esquema 7. Los trioles de fórmula **xlvi** se preparan siguiendo el procedimiento del Esquema 5. El alcohol primario se protege selectivamente para dar los dioles de fórmula **xlvi** (Método T), que se alquilan luego con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en un disolvente adecuado, tal como DMF, para proporcionar las dioxol-tionas **xliv** (Método U). El tratamiento con 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina en un disolvente apropiado, tal como THF, proporciona los alquenos de fórmula **xliv** (Método V), que se exponen a las condiciones reseñadas en los métodos I-J para proporcionar los sulfamatos **xlvi**. La hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en EtOAc da los sulfamatos saturados de fórmula **xlvi** (Método W).

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



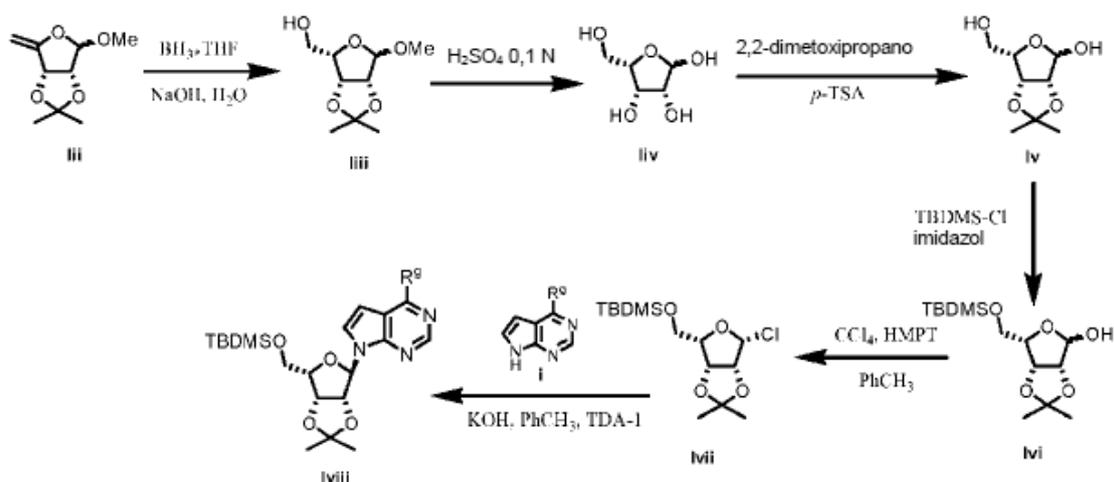
Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R^k$  es distinto de hidrógeno se preparan como se reseña en los Esquemas 8-9. La conversión de **i** en la fluoro-cloro-pirropirimidina **xlvii** se efectúa por tratamiento con Selectfluor™ (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano-bis(tetrafluoroborato)) y AcOH en AcCN. El compuesto **xlvii** se sustituye luego con los sustituyentes apropiados conforme a los métodos A-C y se continúa hasta los compuestos de fórmula (I) conforme al Esquema 1.

**Esquema 9: Ruta alternativa para los ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclo-pentil)metil-sulfamatos disustituidos en 4,5**



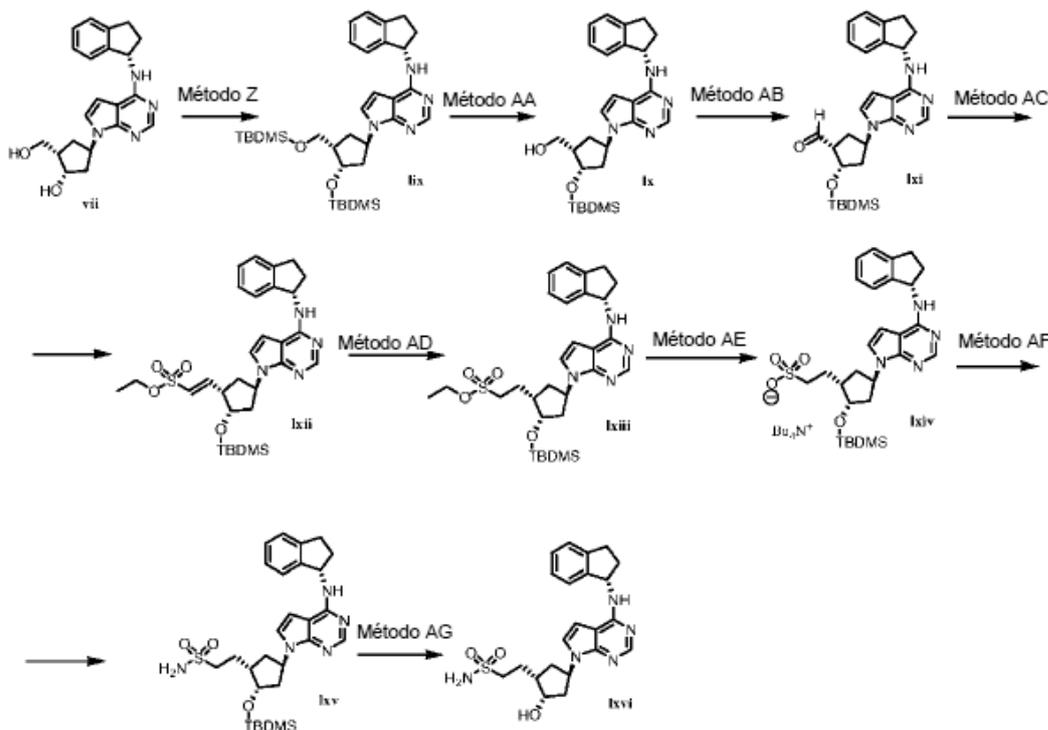
Los compuestos de fórmula **xlix** se preparan como se muestra en el Esquema 1, y se convierten en el yoduro **I** por tratamiento con NIS (Método X). El yoduro **I** puede convertirse en los compuestos de fórmula **li** utilizando una diversidad de condiciones acoplamiento catalizadas por paladio, tales como el acoplamiento de Sonagashira (CuI,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , DIPEA,  $R^1C\equiv CH$ , 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 ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-(alquilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidroxi-tetrahidrofurano-2-il)metil-sulfamatos**



Los compuestos de fórmula (I) en la cual Y es -O- se pueden preparar a partir de compuestos **Iviii**. La síntesis de compuestos de fórmula **Iviii** se consigna 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 reseña en el Esquema 10. Se conocen métodos para la conversión de D-ribose en **Iii** (Inokawa, S.; Kitagawa, H.; Seo, K.; Yoshida, H.; Ogata, T., Carbohydr. Hydr. Res., 1973, 30,127-132). La hidrobioración-oxidación utilizando el complejo borano-THF proporciona **Iiii**, que se desprotege globalmente utilizando ácido sulfúrico. El tetraol **Iiv** se protege utilizando 2, 2-dimetoxipropano, y la protección subsiguiente del alcohol primario utilizando TBDMS-Cl da el alcohol **Ivi**. La cloración selectiva utilizando CCl<sub>4</sub> y HMPT en tolueno proporciona el enantiómero individual **Ivii**. La glicosilación utilizando compuestos de fórmula **i** da compuestos intermedios de fórmula **Iviii**, que pueden elaborarse ulteriormente como se describe en los Esquemas 1, 2, y 6 anteriores.

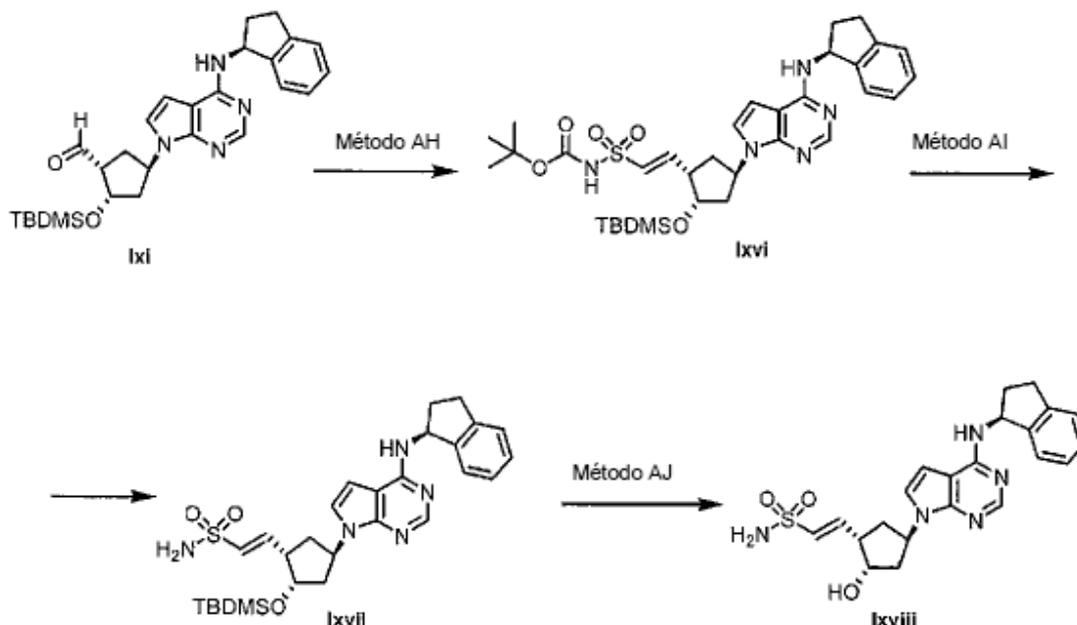
**Esquema 11: Síntesis de 2-((1S,2S,4R)-4,4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-2-hidroxiciclopentil)etanosulfonamida**



Los compuestos de fórmula (I) en la que X es CH<sub>2</sub> se pueden preparar a partir de los compuestos **vii**. Como se muestra en el Esquema 11, el diol **vii** se protege como un bis-TBDMS-éter **Iix** utilizando TBDMS-Cl, una base

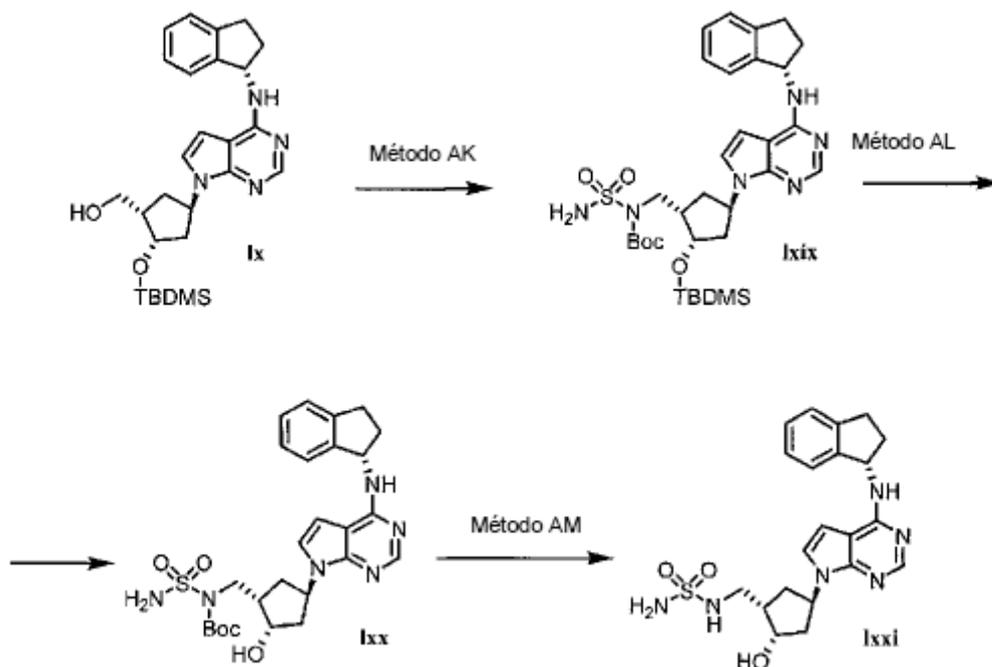
adecuada, tal como trietilamina, y 4-DMAP (Método Z). La desprotección selectiva del grupo TBDMS primario a **Ix** se efectúa utilizando ácido acético acuoso a temperatura elevada (Método AA). El aldehído **Ixi** se obtiene por oxidación del alcohol **Ix** utilizando TPAP y un oxidante adecuado, tal como NMO (Método AB). El tratamiento del aldehído **Ixi** con éster etílico del ácido (dietoxifosforil)-metanosulfónico y n-BuLi (Método AC) da el alqueno **Ixii**, que se reduce a su vez al sulfonil-éster **Ixiii** utilizando un agente reductor adecuado, tal como borohidruro de sodio en etanol (Método AD). La hidrólisis del éster anterior utilizando TBAI en condiciones de microondas (Método AE) da el ácido sulfónico **Ixiv**, que se transforma en la sulfonamida protegida **Ixv** por la vía del compuesto intermedio cloruro de sulfonilo (utilizando cloruro de tionilo y luego amoniaco en dioxano, Método AF). La desprotección de TBDMS utilizando un reactivo adecuado, tal como TBAF en THF (Método AG) proporciona la sulfonamida **Ixvi**.

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



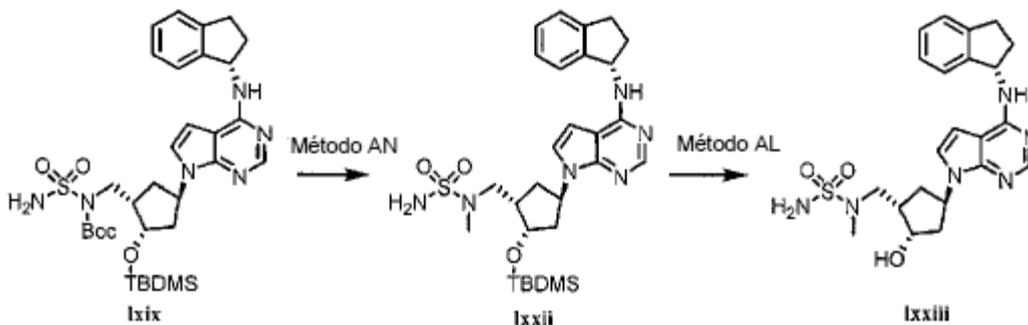
Los compuestos de fórmula (I) en la que X es -CH= se pueden preparar a partir de compuestos **Ixi**. Como se muestra en el Esquema 12, se trata con el éster de *tert*-butilo del ácido metanosulfónico y n-BuLi y el reactivo formado se mezcla con un aldehído **Ixi** (Método AH) para dar la vinil-sulfonamida protegida **Ixvi**. El grupo Boc se desprotege utilizando un ácido de Lewis adecuado, tal como ZnBr<sub>2</sub> (Método AI) para proporcionar **Ixvii**. La desprotección final de un grupo TBDMS se lleva a cabo utilizando un reactivo adecuado, tal como TBAF en THF (Método AJ) para dar **Ixviii**.

**Esquema 13: Ruta general para ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-ciclopentil)metil-sulfamidas sustituidas en posición 4**



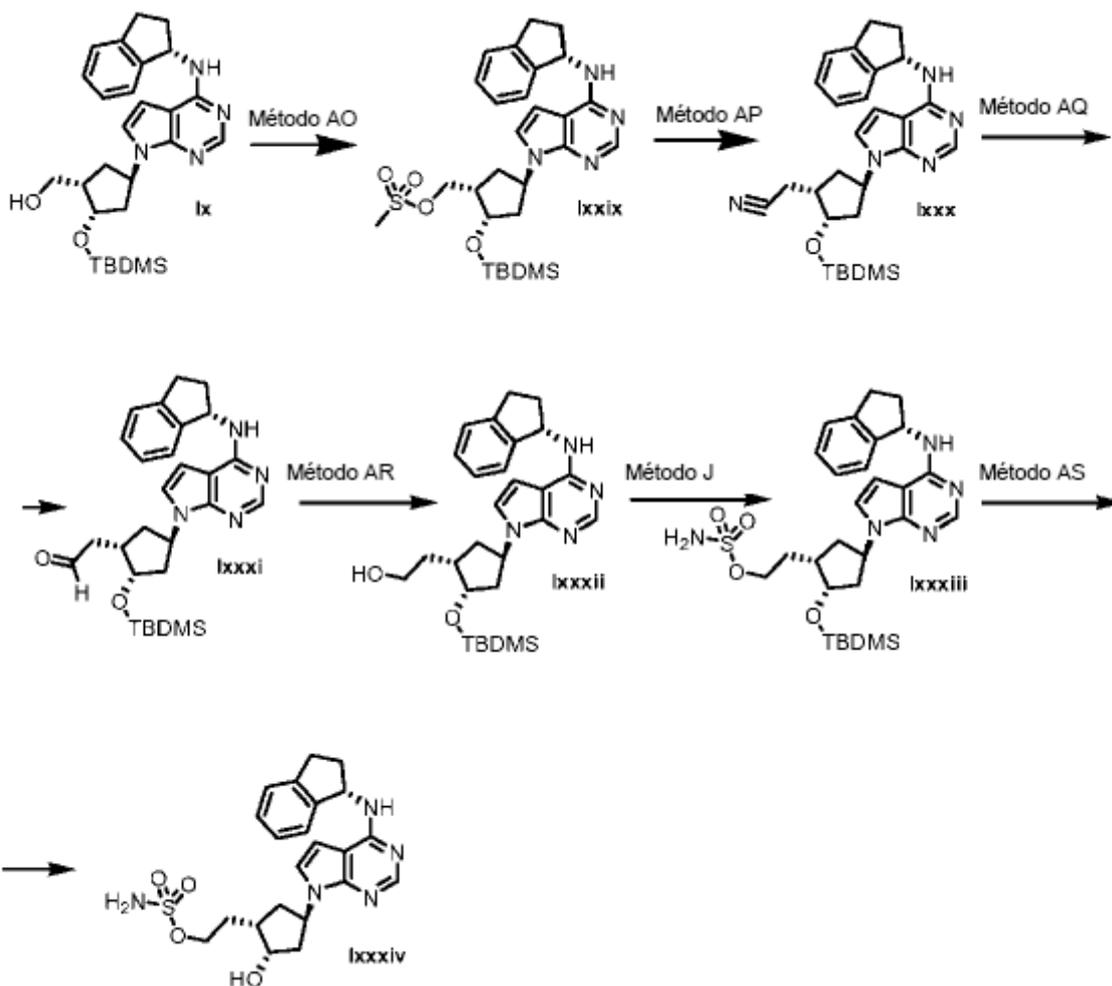
Los compuestos de fórmula (b) en la cual X es NH se pueden preparar a partir de compuestos Ix. Como se muestra en el Esquema 13, el alcohol Ix se trata con *N*-Boc-sulfamida en condiciones de Mitsunobu, tales como trifenilfosfina y DEAD en acetato de etilo a temperatura elevada para proporcionar la sulfamida protegida Ixix (Método AK). El grupo TBDMS se desprotege utilizando un ácido adecuado, tal como HCl acuoso (Método AL) para proporcionar Ixx. La desprotección final de un grupo Boc se realiza utilizando un reactivo adecuado, tal como TFA en cloruro de metileno (Método AM) para dar Ixxi.

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



Los compuestos de fórmula (l) en la cual X es -N(CH<sub>3</sub>)- 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, tal como LiAlH<sub>4</sub> en THF a temperatura elevada para proporcionar la *N*-metil-sulfamida protegida Ixxii (Método AN). El grupo TBDMS se desprotege utilizando un ácido adecuado, tal como HCl acuoso (Método AL) para proporcionar Ixxiii.

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

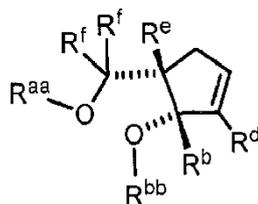


Los compuestos de fórmula (I) en la cual X es O y  $m = 2$  se pueden preparar a partir de los compuestos Ix. Como se muestra en el Esquema 15, el alcohol Ix se transforma en un grupo lábil adecuado, tal como el mesilato Ixxxix, utilizando cloruro de metanosulfonilo y una base apropiada, tal como trietilamina en DCM (Método AO). El mesilato formado se desplaza con un grupo nitrilo utilizando un nucleófilo adecuado, tal como cianuro de sodio en DMSO a temperatura elevada (Método AP) para proporcionar el nitrilo Ixxx, que se reduce a aldehído Ixxxi utilizando un agente reductor adecuado, tal como DIBAL en DCM (Método AQ). La reducción ulterior de Ixxxi utilizando un reactivo adecuado, tal como tetrahidrobórato de sodio en metanol proporciona el alcohol Ixxxii (Método AR). El tratamiento de Ixxxii con un reactivo de sulfamación, tal como clorosulfonamida en acetonitrilo en presencia de una base apropiada, tal como trietilamina, proporciona el sulfamato protegido Ixxxiii (Método J). La eliminación de TBDMS por tratamiento con un ácido, tal como HF.piridina, en piridina/THF conforme al Método AS, produce los compuestos de fórmula Ixxxiv.

**Esquema 16:** Síntesis de la mezcla de diastereoisómeros de (1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil-sulfamato y (1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil-sulfamato

Los compuestos de fórmula (I) en los cuales 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 por transformación en un grupo lábil adecuado, tal como mesilato Ixxxvi utilizando cloruro de metanosulfonilo y una base apropiada, tal como piridina y DMAP en DCM (Método AT). El tratamiento del mesilato Ixxxvi con la base Ixxxvii en presencia de carbonato de cesio en DMF a temperatura elevada (Método AU) proporciona Ixxxviii. El tratamiento del alqueno Ixxxviii con un agente de dihidroxilación quiral apropiado, tal como AD-mix-A (Sigma-Aldrich) en alcohol *tert*-butílico (Método AV) da el diol Ixxxix, que después de sulfamación con clorosulfonamida como se describe el método J, proporciona una mezcla de sulfamatos diastereoisómeros xc y xci (Método AW).

En esta memoria se describen compuestos intermedios sintéticos útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Se describe un compuesto de fórmula (IX):



(IX)

5

en donde:

las configuraciones estereoquímicas representadas indican estereoquímica absoluta;

$R^b$  es fluoro,  $C_{1-4}$  alifático, o  $C_{1-4}$  fluoroalifático;

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

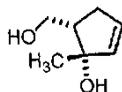
las variables  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

15 Como se utiliza en esta memoria, 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 condiciones de reacción a las cuales se someterá el sustrato protegido; y iii) puede ser eliminado de un sustrato protegido para liberar el grupo funcional hidroxilo en condiciones que son compatibles con otros grupos funcionales presentes en el sustrato. Los grupos hidroxilo de los 1,2- y 1,3-dioles pueden protegerse individualmente o pueden protegerse conjuntamente con un grupo protector de dioles cíclico. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo y grupos protectores de diol adecuados pueden encontrarse en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups en Organic Synthesis", 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons Inc., NY (1999).

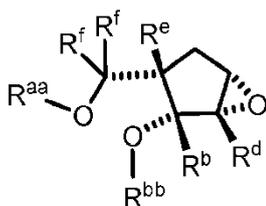
20

En esta memoria se describe un compuesto de fórmula (VIII) que se representa por la fórmula :

25



En esta memoria se describe un compuesto de fórmula (X):



(X)

30

en la cual:

las configuraciones estereoquímicas representadas indican estereoquímica absoluta;

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

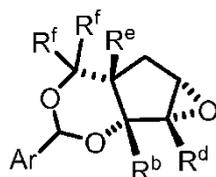
$R^{bb}$  es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

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

las variables  $R^b$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ , y  $R^f$  tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

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

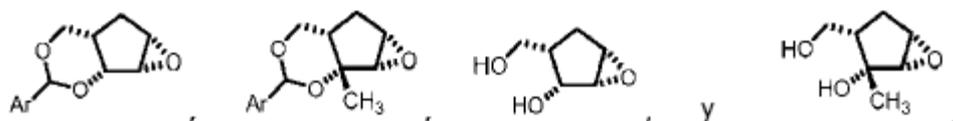
40



(Xa)

en la cual Ar es un grupo arilo sustituido opcionalmente. En algunas realizaciones, Ar es un grupo fenilo sustituido opcionalmente. En ciertas realizaciones, Ar es *para*-metoxi-fenilo.

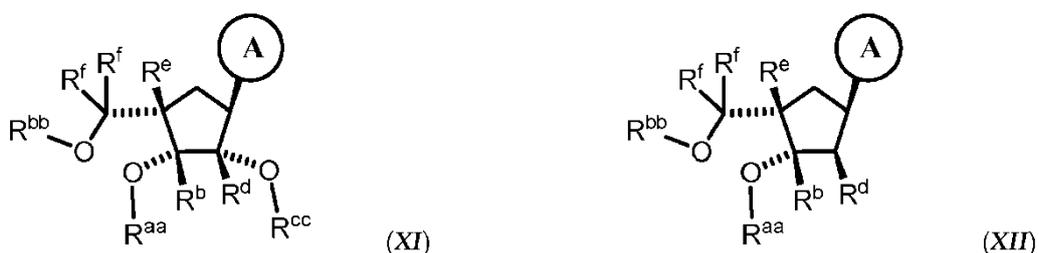
5 En ciertas realizaciones particulares, el compuesto de fórmula (Xa) se selecciona del grupo constituido por



en donde Ar es como se ha descrito anteriormente para la fórmula (Xa).

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

10



en donde:

15

las configuraciones estereoquímicas representadas indican estereoquímica absoluta;

R<sup>aa</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; y

R<sup>bb</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo;

R<sup>cc</sup> es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; o

R<sup>aa</sup> y R<sup>bb</sup> forman juntos un grupo protector de dioles cíclico; o

R<sup>aa</sup> y R<sup>cc</sup> forman juntos un grupo protector de dioles cíclico; y

20

el Anillo A y las variables R<sup>b</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, y R<sup>f</sup> tienen los valores y valores preferidos descritos anteriormente para la fórmula (I).

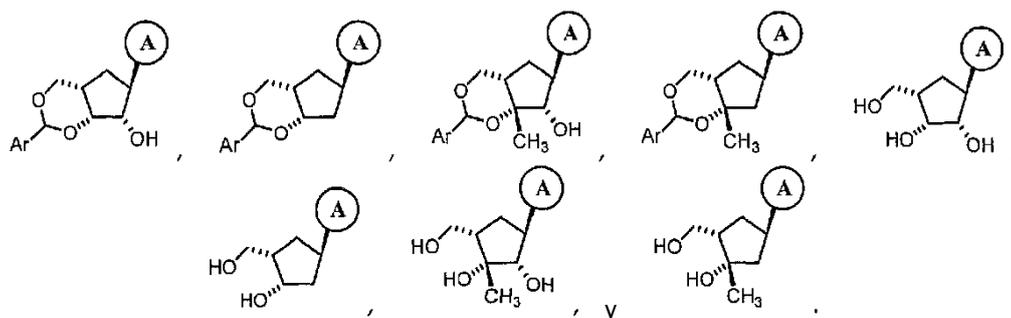
En algunas realizaciones, el compuesto se caracteriza por la fórmula (XIa) o (XIIa)

25

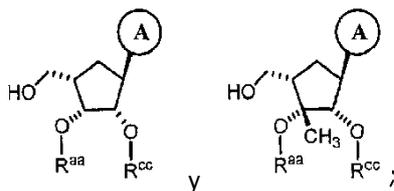


En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

30



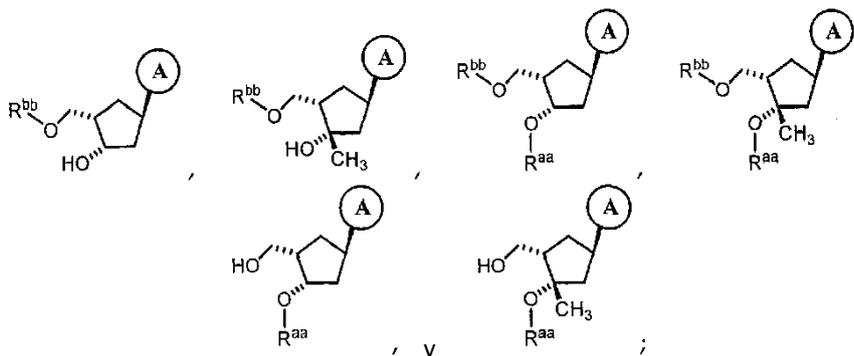
En esta memoria se describe un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



- 5 en cuyas fórmulas  $R^{aa}$  y  $R^{cc}$  son cada uno independientemente un grupo protector de hidroxilo, o  $R^{aa}$  y  $R^{cc}$  forman juntos un grupo protector de dioles cíclico.

En esta memoria se describe un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

10



15

en 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 tal manera que permiten protección y desprotección selectivas. En ciertas realizaciones,  $R^{aa}$  es un grupo protector acilo, y  $R^{bb}$  es un grupo protector sililo. En una realización particular,  $R^{aa}$  es acetilo o acetilo sustituido, y  $R^{bb}$  es *terc*-butildimetilsililo o *terc*-butildifenilsililo.

#### Usos de los Compuestos de la Invención

20

Los compuestos de esta invención son inhibidores útiles de la actividad de las enzimas E1. En particular, los compuestos están diseñados para ser inhibidores de NAE, UAE, y/o SAE. Se entenderá que los inhibidores incluyen compuestos que reducen los efectos promotores de las enzimas E1 en la conjugación de ubl con proteínas diana (v.g., reducción de ubiquitinación, neddilación, sumoilación), reducen la señalización intracelular mediada por conjugación de ubl, y/o reducen la proteólisis mediada por conjugación de ubl (v.g., inhibición de ubiquitinación y proteólisis dependientes de cullina (v.g., el camino ubiquitina-proteasoma)). Así, los compuestos de esta invención pueden ensayarse respecto a su capacidad de inhibir la enzima E1 *in vitro* o *in vivo*, o en células o modelos animales con arreglo a métodos proporcionados con mayor detalle en esta memoria, o métodos conocidos en la técnica. Los compuestos pueden evaluarse por su capacidad para fijar o mediar la actividad de las enzimas E1 directamente. Alternativamente, la actividad de los compuestos puede evaluarse por ensayos celulares indirectos, o ensayos de los efectos aguas abajo de la activación de E1 para evaluar la inhibición de los efectos aguas abajo de la inhibición de E1 (v.g., inhibición de la ubiquitinación y proteólisis dependientes de cullina). Por ejemplo, la actividad puede evaluarse por detección de sustratos conjugados con ubl (v.g. E2s conjugadas con ubl, cullinas neddiladas, sustratos ubiquitinados, sustratos sumoilados); detección de la estabilización de sustratos proteínicos aguas abajo (v.g., estabilización de p27, estabilización de IκB); detección de la inhibición de la actividad de UPP; detección de los efectos aguas abajo de la inhibición de proteínas E1 y estabilización de sustratos (v.g., ensayos de informadores, v.g. ensayos del informador NFκB, ensayos del informador p27). Ensayos para evaluación de las actividades se describen más adelante en la sección Experimental y/o se conocen en la técnica.

40

Una realización de esta invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de esta invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un portador farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que los compuestos de esta invención pueden derivatizarse en los grupos funcionales para proporcionar profármacos que son capaces de convertirse nuevamente en los compuestos parentales *in vivo*. Ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiommetilo, o ésteres de pivaloioximetilo derivados de un grupo hidroxilo del compuesto o un resto carbamoilo derivado de un grupo amino del compuesto. Adicionalmente, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los presentes compuestos, similares a los ésteres o carbamatos metabólicamente

45

lábiles, que son capaces de producir los compuestos parentales descritos en esta memoria *in vivo*, están dentro del alcance de esta invención.

5 Si se utilizan en estas composiciones sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención, las sales se derivan preferiblemente de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Para revisiones de sales adecuadas, véase, v.g., Berge et al, J. Pharm. Sci. 66: 1-19 (1977) y Remington: The Science y Practice de Pharmacy, edición 20ª, editorial A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

10 Ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido adecuadas incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

15 Sales de adición de base adecuadas incluyen, sin limitación, sales de amonio, sales de metal alcalino, tales como sales de sodio y potasio, sales de metal alcalinotérreo, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas, tales como sales de diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc.

20 En algunas realizaciones, la invención se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I formada por protonación de un resto básico en la molécula. En algunas de tales realizaciones, la invención se refiere a una sal hidrocloreto de un compuesto de fórmula I.

25 En algunas otras realizaciones, la invención se refiere a una sal de adición de base de un compuesto de fórmula I formado por desprotonación del resto sulfamato (X = O), el resto sulfamida (X = NH), o el resto sulfonamida (X = CH<sub>2</sub>), según sea aplicable. En algunas de tales realizaciones, la invención se refiere a una sal de sodio o potasio de un compuesto de fórmula I.

30 Asimismo, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenitilo y otros. De este modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

35 La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" se utiliza en esta memoria para hacer referencia a un material que es compatible con un individuo receptor, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, y es adecuado para suministrar un agente activo al sitio diana sin anular la actividad del agente. La toxicidad o efectos adversos, en su caso, asociados con el portador son preferiblemente compatibles con una ratio riesgo/beneficio razonable para el uso propuesto del agente activo.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica tales como procesos convencionales de granulación, mezcladura, disolución, encapsulación, liofilización, o emulsificación, entre otros. Las composiciones pueden producirse en diversas formas, con inclusión de gránulos, precipitados, o partículas, polvos, con inclusión de polvos liofilizados, secados por rotación o secados por pulverización, polvos amorfos, tabletas, cápsulas, jarabes, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, surfactantes, agentes solubilizantes, modificadores de la biodisponibilidad y combinaciones de éstos.

50 Portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en estas composiciones incluyen, pero sin carácter limitante, cambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos o carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mixturas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil-pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloques polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

60 Conforme a una realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para administración farmacéutica a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vías oral, parenteral, pulverización de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por un depósito implantado. El término "parenteral", como se utiliza esta memoria, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intrasínovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral,

intravenosa, o subcutánea. Las formulaciones de la invención pueden diseñarse de modo que sean de acción breve, liberación rápida, o acción prolongada. Y aún más, los compuestos pueden administrarse en un medio local en lugar de un medio sistémico, tal como la administración (v.g., por inyección) en un sitio de tumor.

5 Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas utilizando un líquido, tal como, pero sin carácter limitante, un aceite, agua, un alcohol, y combinaciones de éstos. Pueden incluirse agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas. Pueden añadirse surfactantes, agentes de suspensión, o agentes emulsionantes farmacéuticamente adecuados para administración oral o parenteral. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como, pero sin carácter limitante, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de algodón, 10 aceite de maíz y aceite de oliva. Las preparaciones en suspensión pueden contener también ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácidos grasos y glicéridos de ácidos grasos acetilados. Las formulaciones en suspensión pueden incluir alcoholes, tales como, pero sin carácter limitante, etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. Pueden utilizarse también en las formulaciones en suspensión éteres, tales como, pero sin carácter limitante, poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como 15 aceite mineral y petrolatum; y agua.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleosas. Estas suspensiones pueden formularse con arreglo a métodos conocidos en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una 20 solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo no irritante, con inclusión de mono- o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus 25 versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetil-celulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, con inclusión de emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes utilizados comúnmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o mejoradores de la biodisponibilidad que se utilizan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, u otras farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse también para los propósitos de formulación. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, tal como por inyección en bolus o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede ser en ampollas o en 30 envases multidosis.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable con inclusión, pero sin carácter limitante, de cápsulas, tabletas, y suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con 40 agentes emulsionantes y agentes de suspensión. En caso deseado, pueden añadirse también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Para administración oral en forma de cápsula, diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz desecado. En el caso de tabletas para uso oral, portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, se añaden también agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Pueden utilizarse recubrimientos para una diversidad de propósitos, v.g., para enmascarar el sabor, para afectar al sitio de disolución o absorción, o para prolongar la acción del fármaco. Pueden aplicarse recubrimientos a una tableta o a partículas granuladas para uso en una cápsula. 45

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal. Éstos pueden prepararse por mezcladura del agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a la temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles. 50

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar también tópicamente, en especial cuando la diana de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, con inclusión de enfermedades del ojo, la piel, o el tracto intestinal inferior. Formulaciones tópicas adecuadas se preparan también fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. 55

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación rectal de supositorios (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden utilizarse parches transdérmicos tópicos. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Portadores para aplicación 60 tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero sin carácter limitante, aceite mineral, petrolatum líquido, petrolatum blanco, propilenglicol, polioxietileno, composición de polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Portadores adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencilico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, o, preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento tal como petrolatum.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse también por aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan conforme a métodos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencilico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes convencionales solubilizantes o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles para aplicaciones terapéuticas relacionadas con trastornos como los descritos en esta memoria (v.g., trastornos de proliferación, v.g., cánceres, trastornos inflamatorios, o trastornos neurodegenerativos). Preferiblemente, la composición se formula para administración a un paciente que padece o se halla en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia del trastorno relevante de que se trata. El término "paciente", como se utiliza en esta memoria, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son las formuladas para administración oral, intravenosa, o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las formas de dosificación anteriores que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención está plenamente dentro de los límites de una experimentación de rutina y por tanto, plenamente dentro del alcance de la presente invención. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro agente terapéutico. Preferiblemente, dicho otro agente terapéutico es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno, enfermedad o afección de que se trata.

Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de compuesto o composición suficiente, por administración de una dosis simple o múltiple, para causar una disminución detectable en la actividad de las enzimas E1 y/o la gravedad del estado del trastorno o enfermedad de que se trata. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tiene también por objeto incluir una cantidad suficiente para tratar una célula, prolongar o prevenir la progresión del estado de trastorno o enfermedad que se esté tratando (v.g., prevenir el crecimiento adicional del tumor de un cáncer, prevenir una respuesta inflamatoria adicional), mejorar, aliviar, atenuar, o aminorar los síntomas del trastorno de un individuo más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento. La cantidad de requerida inhibidor de la enzima E1 dependerá del compuesto particular de la composición administrada, del tipo de trastorno que se esté tratando, la ruta de administración, y el periodo de tiempo requerido para tratar el trastorno. Debería entenderse también que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la tasa de excreción, las combinaciones de fármacos, el criterio del médico encargado del tratamiento, y la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando. En ciertos aspectos en los que el inhibidor se administra en combinación con otro agente, la cantidad del agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención no será mayor típicamente que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda dicho agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad del agente terapéutico adicional comprenderá desde aproximadamente 50% a aproximadamente 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

Una realización de la invención se refiere a un método de inhibición o disminución de la actividad de las enzimas E1 en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto de esta invención, o composición que comprende un compuesto de la invención. La muestra, como se utiliza esta memoria, incluye, sin limitación, una muestra que comprende enzima E1 purificada o parcialmente purificada, células cultivadas o extractos de cultivos de células; células procedentes de biopsia o fluido obtenido de un mamífero, o extractos de los mismos; y fluido corporal (v.g., sangre, suero, saliva, orina, heces, semen, lágrimas) o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de la enzima E1 en una muestra puede realizarse *in vitro* o *in vivo*, *in cellulo*, o *in situ*.

En otra realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención se proporcionan para uso en el tratamiento de un paciente que padece un trastorno, un síntoma de un trastorno, se halla en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un trastorno, que comprende administrar al paciente un compuesto o composición farmacéutica de acuerdo con la invención. El tratamiento puede ser curar, sanar, aliviar, atenuar, alterar, remediar, mejorar, paliar, aminorar o afectar al trastorno, los síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno. Aunque no se desea quedar ligados por la teoría, se cree que el tratamiento causa la inhibición del crecimiento, ablación, o destrucción de una célula o tejido *in vitro* o *in vivo*, o reducir de otro modo capacidad de una célula o

tejido (v.g., una célula aberrante, un tejido enfermo) para mediar un trastorno, v.g., un trastorno como los descritos en esta memoria (v.g., un trastorno proliferativo, v.g., un cáncer, un trastorno inflamatorio). Como se utiliza en esta memoria, "inhibir el crecimiento" o "inhibición del crecimiento" de una célula o tejido (v.g., una célula proliferativa, un tejido tumoral) se refiere a ralentizar, interrumpir, detener o parar su crecimiento y sus metástasis, y no indica necesariamente una eliminación total del crecimiento.

Las aplicaciones de enfermedad incluyen aquellos trastornos en los cuales la inhibición de la actividad de la enzima E1 es perjudicial para la supervivencia y/o expansión de las células o tejido enfermos (v.g., las células son sensibles a la inhibición de E1; la inhibición de la actividad de E1 altera los mecanismos de enfermedad; la reducción de la actividad de E1 estabiliza proteínas que son inhibidores de los mecanismos de enfermedad; la reducción de la actividad de E1 da como resultado la inhibición de proteínas que son activadores de los mecanismos de enfermedad). Debe entenderse también que las aplicaciones de enfermedad incluyen cualquier trastorno, enfermedad o afección que requiere actividad eficaz de cullina y/o de ubiquitinación, actividad que puede ser regulada por disminución de la actividad de la enzima E1 (v.g., actividad de NAE, UAE).

Por ejemplo, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos que implican proliferación celular, con inclusión, pero sin carácter limitante, de trastornos que requieren un camino de ubiquitinación y proteólisis eficaz dependiente de cullina (v.g., el camino ubiquitina-proteasoma) para mantenimiento y/o progresión del estado de enfermedad. Los métodos de la invención son útiles el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (v.g., activación de NFκB, activación de p27<sup>Kip</sup>, activación de p21<sup>WAF/CIP1</sup>, activación de p53) que están reguladas por la actividad de E1 (v.g., actividad de NAE, actividad de UAE, actividad de SAE). Trastornos relevantes incluyen trastornos proliferativos, muy particularmente cánceres y trastornos inflamatorios (v.g., artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), osteoartritis, dermatosis (v.g., dermatitis atópica, psoriasis), trastornos proliferativos vasculares (v.g., aterosclerosis, restenosis), enfermedades autoinmunes (v.g., esclerosis múltiple, rechazo de tejidos y órganos); así como inflamación asociada con infección (v.g., respuestas inmunes), trastornos neurodegenerativos (v.g., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de las neuronas motoras, dolor neuropático, trastornos de repetición de tripletes, astrocitoma, y neurodegeneración como resultado de la enfermedad de hígado alcohólico), lesión isquémica (v.g., ictus), y caquexia (v.g., descomposición acelerada de las proteínas musculares que acompaña a diversos estados fisiológicos y patológicos (v.g., lesión nerviosa, ayuno, fiebre, acidosis, infección de HIV, aflicción de cáncer, y ciertas endocrinopatías)).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para tratamiento del cáncer. Como se utiliza en esta memoria, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por proliferación celular descontrolada o disregulada, diferenciación celular reducida, capacidad inadecuada para invadir el tejido circundante que, y/o capacidad para establecer crecimiento nuevo en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero sin carácter limitante, tumores sólidos y tumores transportados por la sangre. El término "cáncer" abarca enfermedades de la piel, los tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre, y vasos. El término "cáncer" abarca adicionalmente cánceres primarios y metastásicos.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. Ejemplos no limitantes de tumores sólidos que pueden ser tratados por los métodos de la invención incluyen cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer de mama, con inclusión de cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, con inclusión de cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, con inclusión, v.g., de carcinoma metastásico de las células renales; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, con inclusión, v.g., de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), carcinoma bronquioloalveolar (BAC), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, con inclusión, v.g., de cáncer epitelial peritoneal o primario progresivo, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, con inclusión, v.g., de carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, con inclusión de tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, con inclusión, v.g., de glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme de los adultos, y astrocitoma anaplástico de los adultos; cáncer de huesos; y sarcoma de tejido blando.

En algunas otras realizaciones, el cáncer es una enfermedad maligna hematológica. Ejemplos no limitantes de enfermedades malignas hematológicas incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), con inclusión de CML acelerada y CML en fase de blastos (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no-Hodgkin (NHL), con inclusión de linfoma folicular y linfoma de las células del manto; linfoma de células B; linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásticos (MDS), con inclusión de anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos anulares (RARS), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), y RAEB en transformación (RAEB-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, el compuesto o composición de la invención se utiliza para tratar un paciente que padece o se halla en riesgo de desarrollar o experimentar una recurrencia de un cáncer seleccionado del grupo constituido por cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, y

cáncer de páncreas. En ciertas realizaciones preferidas, el cáncer se selecciona del grupo constituido por cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y un cáncer hematológico.

Dependiendo del trastorno o afección particular de que se trate, en algunas realizaciones, el inhibidor de la enzima E1 de la invención se administra en asociación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el agente o agentes terapéuticos adicionales es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno o afección de que se trata. Como se utiliza en esta memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administra normalmente para tratar un trastorno o afección particular se conocen como "apropiados para el trastorno o afección de que se trata."

El inhibidor E1 de la invención puede administrarse con el otro agente terapéutico en una forma de dosificación simple o como una forma de dosificación separada. Cuando se administra como una forma de dosificación separada el otro agente terapéutico puede administrarse antes de, al mismo tiempo que, o después de la administración del inhibidor de E1 de la invención.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la enzima E1 de la invención se administra en asociación con un agente terapéutico seleccionado del grupo constituido por agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia apropiado para tratamiento de trastornos proliferativos y cáncer. Ejemplos no limitantes de agentes citotóxicos adecuados para uso en combinación con los inhibidores de la enzima E1 de la invención incluyen: antimetabolitos, con inclusión, v.g., de capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, y metotrexato; inhibidores de las topoisomerasas, con inclusión, v.g., de etoposido, teniposido, camptotecina, topotecán, irinotecán, doxorubicina, y daunorrubicina; alcaloides de la vinca, con inclusión, v.g., de vincristina y vinblastina; taxanos, con inclusión, v.g., de paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, con inclusión, v.g., de cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; antibióticos, con inclusión, v.g., de actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorrubicina, idarrubicina, doxorubicina y doxorubicina liposómica pegilada; agentes alquilantes tales como melfalán, clorambucil, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina y ciclofosfamida; con inclusión, v.g., de CC-5013 y CC-4047; inhibidores de la proteína tirosina-quinasa, que incluyen, v.g., imatinib-mesilato y gefitinib; inhibidores de proteasomas, que incluyen, v.g., bortezomib, talidomida y análogos afines; anticuerpos, con inclusión v.g., de trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

Otros ejemplos de agentes con los que pueden combinarse los inhibidores de la invención incluirán agentes anti-inflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores de TNF, II-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato-mofetil, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, y sulfasalazina; agentes antibacterianos y antivirales; y agentes para tratamiento del Alzheimer tales como donepezil, galantamina, memantina y rivastigmina.

A fin de que esta invención se comprenda más completamente, se presentan los ejemplos preparativos y de ensayo siguientes. Estos ejemplos se exponen únicamente con propósito de ilustración y no deben interpretarse como limitantes de alcance de la invención en modo alguno.

## EJEMPLOS

### Abreviaturas

AA	acetato de amonio
AcOH	ácido acético
AcCN	acetonitrilo
50 AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
55 DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetil-4-aminopiridina
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
60 FA	ácido fórmico
h	horas
KO- <i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
LC/MS	cromatografía líquida/espectro de masas
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio

	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MeOH	metanol
	MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
	min	minutos
5	MS	espectro de masas
	MWI	irradiación de microondas
	NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
	NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
	rt	temperatura ambiente
10	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio

### Métodos Analíticos LC-MS

Los espectros se ejecutaron en una columna Phenomenex Luna C18 50 x 4,6 mm de 5µm con un equipo Hewlett-Packard HP1100 a 2,5 mL/min durante una operación de 3 minutos utilizando los gradientes siguientes:

Ácido Fórmico Estándar (FA estándar): acetonitrilo que contenía cero a 100% de ácido fórmico al 0,1% en agua.

Acetato de Amonio Estándar (AA estándar): acetonitrilo que contenía cero a 100% de AA 10 mM en agua.

**Ejemplo 1:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclo-pentil)metil-sulfamato (Compuesto I-35)

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

Se disolvió (1*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (3,19 g, 27,9 mmol) en DCM (143 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (7,52 g, 33,5 mmol) y la mixtura se agitó a rt durante 4 h. La TLC indicó conversión completa. Se añadió gel de sílice (20 g), se concentró la mixtura a sequedad y se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (2,75g, 76%). LC/MS: Rt = 0,37 min, ES<sup>+</sup> 131 (AA estándar).

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

Se disolvió (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(hidroximetil)-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol (3,65 g, 21,0 mol) en DCM (121 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió 1-(dimetoximetil)-4-metoxibenceno (10,7 mL, 63,1 mmol) seguido por *p*-toluenosulfonato de piridinio (530. mg, 2,11 mmol). La mixtura se agitó a rt durante una noche. La TLC indicó conversión completa. La mixtura de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (4,10 g, 78%). LC/MS: Rt = 1,68 min, ES<sup>+</sup> 249 (AA estándar).

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

Se disolvió 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2,10 g, 13,6 mmol) en 1-butanol (60,0 mL) y se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,57 mL, 20,5 mmol) seguido por (S)-(+)-1-aminoindano (1,93 mL, 15,0 mmol). La mixtura se calentó a reflujo durante 60 h, se enfrió a rt y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (2,72 g, 80%). LC/MS: Rt = 1,42 min, ES<sup>+</sup> 251 (AA estándar).

Paso d: (4*aS*,6*R*,7*S*,7*aR*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilaminol-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 añadió hidruro de sodio (546 mg, 13,6 mmol) y la suspensión se agitó a 70 °C durante 10 min para dar una solución clara. Se añadió (1*aS*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]-ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina (2,82 g, 11,4 mmol) disuelta en DMF (35,3 mL) a la solución anterior y la reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. La mixtura de reacción se enfrió, se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó a alto vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 100% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,90 g, 69%). LC/MS: Rt = 1,86 min, ES<sup>+</sup> 500. (AA estándar).

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

10 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)hexa-hidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-ol (4,00 g, 8,02 mmol) en DCM (169 mL) en atmósfera de argón y se añadió 4-(dimetilamino)-piridina (2,94 g, 24,1 mmol) seguida por clorotiocarbonato de fenilo (2,22 mL, 16,0 mmol). La mezcla se agitó a rt durante 1 hora. Se concentró el disolvente a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20 a 100% EtOAc en hexanos en una columna pretratada con 1% TEA en hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,00 g, 99%). LC/MS: Rt = 2,34 min, ES<sup>+</sup> 636 (AA estándar).

15 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

20 Se disolvió O-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-7-il]O-fenil-tiocarbonato (5,00 g, 7,88 mmol) en tolueno (150 mL) en atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de tri-*n*-butilestano (4,24 mL, 15,8 mmol) seguido por 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (259 mg, 1,58 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió la mezcla, se concentró el disolvente a 30 mL y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 30 a 100% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,00 g, 79%). LC/MS: Rt = 2,12 min, ES<sup>+</sup> 483 (AA estándar).

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

30 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), y se añadieron agua (11,6 mL) y AcOH (34,9 mL, 614 mmol). La mezcla se agitó a rt 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% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (2,10 g, 98%). LC/MS: Rt = 1,46 min, ES<sup>+</sup> 365 (AA estándar).

35 Paso h: (1*S*,2*S*,4*R*)-2-[(dimetil)silil]oxi]metil)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilaminol-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil-acetato de *terc*-butilo

40 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 a 0 °C. Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,24 g, 8,23 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante 2 h. La LC/MS indicó conversión completa. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. La DMF remanente se eliminó a alto vacío. Se disolvieron (1*S*,2*S*,4*R*)-2-[(*terc*-butil(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 bruto (3,94 g, 8,23 mmol) y 4-(dimetilamino)-piridina en piridina (100 mg, 0,818 mol) (70,0 mL) y se añadió anhídrido acético (4,66 mL, 49,4 mmol). La mezcla se agitó a rt durante una noche. Se evaporó el disolvente y la piridina remanente se eliminó a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de (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]-ciclopentil-acetato de *terc*-butilo (3,66 g, 7,03 mmol) se disolvió en THF (31,3 mL) y piridina (31,3 mL, 387 mmol) en un vial de polipropileno y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió hidrófluoruro de piridina (8,61 mL, 95,6 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a rt durante 1 hora. La solución resultante se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 66% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (3,66 g, 86%). LC/MS: Rt = 2, 51 min, ES<sup>+</sup> 521 (AA estándar).

55 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

60 Se disolvió (1*S*,2*S*,4*R*)-2-[(dimetil)silil]oxi]metil)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilaminol-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il]ciclopentil-acetato de *terc*-butilo (3,66 g, 7,3 mmol) en THF (31,3 mL) y piridina (31,3 mL, 387 mmol) en un vial de polipropileno y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota hidrófluoruro de piridina (8,61 mL, 95,6 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante una hora. La solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio resultante se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en

gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (2,30 g, 80%). LC/MS: Rt = 1,64 min, ES<sup>+</sup> 407 (AA estándar).

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

Una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN se preparó como sigue: se añadió gota a gota FA (2,30 mL, 61,0 mmol), con agitación a clorosulfonil-isocianato (5,20 mL, 59,7 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. Después que se hubo completado la adición y se hubo solidificado la mixtura, se añadió AcCN (22,5 mL). La solución resultante se dejó en reposo bajo una fuente ventilada de nitrógeno durante una noche a rt.

15 Se disolvió acetato de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentilo (2,30 g, 5,38 mol) en AcCN (108 mL) y se añadió TEA (3,75 mL, 26,9 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (5,38 mL, 10,8 mmol, como la preparada anteriormente). La mixtura se agitó a rt durante 45 min. La TLC indicó 50% de conversión. Se añadió clorosulfonamida 2,00 M adicional en solución de AcCN (5,38 mL, 10,8 mmol) y la mixtura se agitó a rt durante 15 min. Llegado este punto, la TLC indicó conversión completa. La mixtura se extinguió con MeOH (3,00 mL), y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20 0 a 10% MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 94%). LC/MS: Rt = 1,68 min, ES<sup>+</sup> 486 (AA estándar).

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

Se disolvió acetato de (1S,2S,4R)-2-[[aminosulfonil]oxi]metil]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-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 mixtura se agitó a rt durante 5 días. Se eliminó el disolvente a vacío, se disolvió de nuevo en DCM y el residuo filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (1,80 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,54 min, ES<sup>+</sup> 444 (AA estándar).

35 Paso l: ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclo-pentil)-metil-sulfamato, sal de potasio

Se disolvió ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclo-pentil)metil-sulfamato (2,64 g, 5,66 mmol) en MeOH (43,0 mL) y se añadió a rt una solución 1,002 M de hidróxido de potasio en agua (5,64 mL, 5,65 mmol) y la mixtura se agitó durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo sólido se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (2,87 g, 100%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,54 min, ES<sup>+</sup> 444 (AA estándar).

**Ejemplo 2:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclo-pentil)metil-sulfamato (Compuesto I-13)

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

A un matraz de fondo redondo con varilla de agitación se añadieron 4-cloro-1H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (5,07 g, 33,0 mmol), 1,00 M de KO-*t*-Bu en THF (49,5 mL, 49,5 mmol), y bencenometanotiol (5,81 mL, 49,5 mmol) en alcohol isopropílico (350 mL). La mixtura de reacción se calentó a reflujo a 85 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 48 h, la mixtura de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. Se añadió agua al residuo (300 mL) y se filtró la solución para recoger el sólido blanco resultante. Se lavó el sólido con dietil-éter y MeOH y se secó a vacío para proporcionar el producto como un sólido blanco (6,29 g, rendimiento 79%). LC/MS: Rt = 1,68 min, ES<sup>+</sup> 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.

60 Paso b: (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(Bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidro-ciclopenta-[d]-[1,3]dioxin-7-ol

Un matraz de fondo redondo en atmósfera de argón se cargó con 4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (194 mg, 0,804 mmol) y DMF (5,00 mL) seguido por una solución 1,00 M de hexametildisilazida de litio en THF (0,603 mL, 0,603 mmol). La mixtura de reacción se calentó a 60 °C. Después de 10 min, se añadió (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina (100. mg, 0,403 mmol, preparada como en el Ejemplo 1a-b) en DMF (2,00 mL) y la reacción se calentó a 110 °C. Después de 6 h, la mixtura de reacción se enfrió a rt y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50,0 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (197 mg, 93%). LC/MS: Rt = 2,07 min, ES<sup>+</sup> 490. (FA estándar).

Paso c: O-fenil-tiocarbonato de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(Bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidro-ciclopenta-d][1,3]dioxin-7-ilo]

A una solución de (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)-hexahidro-ciclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (990. mg, 2,02 mmol) en DCM (57,0 mL) se añadieron 4-(dimetilamino)-piridina (748 mg, 6,07 mmol) y clorotiocarbonato de fenilo (0,565 mL, 4,04 mol) en atmósfera de nitrógeno y la reacción amarilla se agitó a rt. Después de 12 h, la solución de color amarillo oscuro se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% EtOAc en hexanos, y luego con 10% MeOH en DCM en una columna pretratada con 1% TEA en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,77 g, 97%). LC/MS: Rt = 2,47 min, ES<sup>+</sup> 626 (FA estándar).

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

A una solución de O-fenil-tiocarbonato de O-[(4aS,76R,7S,7aR)-6-[4-(bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ilo] (1,77 g, 1,98 mmol) en tolueno (91,0 mL) se añadieron 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 reflujo a 140 °C. Después de 2 h, se enfrió la mixtura de reacción, se añadió gel de sílice, y el disolvente se eliminó a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título (800 mg, 85%). LC/MS: Rt = 2,38 min, ES<sup>+</sup> 475 (FA estándar).

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

A un matraz de fondo redondo con varilla de agitación se añadieron 4-(bencilsulfanil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (693 mg, 1,32 mmol) y DCM (32,5 mL). Se añadió bicarbonato de sodio (400 mg, 4,76 mmol) seguido por ácido 3-cloroperbenzoico (754 mg, 3,36 mol) y la mixtura de reacción se agitó durante 12 h. La mixtura de reacción se trató luego con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en hexanos proporcionó el producto como un sólido blanco (219 mg, 32%). LC/MS: Rt = 1,94 min, ES<sup>+</sup> 506 (FA estándar).

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

En un vial microondas de 0,5-2 mL, se disolvieron 4-(bencilsulfonil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-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). Se cerró herméticamente el vial y se calentó a 110°C durante una noche. La solución se concentró luego a vacío y el material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 20 a 50% EtOAc en hexanos para proporcionar el producto como un aceite anaranjado (70,0 mg, 73%). LC/MS: Rt = 1,42 min, ES<sup>+</sup> 483 (FA estándar).

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

Se añadió N-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-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 rt durante 4 días antes de concentrarla a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (27,6 mg, 52%). LC/MS: Rt = 0,94 min, ES<sup>+</sup> 365 (FA estándar).

Paso h: (Clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución agitada de clorosulfonil-isocianato (3,20 mL, 36,0 mmol) en benceno (15,0 mL) en un baño de agua a rt se añadió alcohol *terc*-butilico (3,50 mL, 36,2 mmol) gota a gota por medio de una jeringuilla en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con hexanos (30,0 mL) y el precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con hexanos (3 x 20 mL). El sólido recogido se secó en un desecador de vacío al vacío del laboratorio durante 10 min para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,08 g, 65%). El producto se guardó bajo nitrógeno en un congelador. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 8,44 (br s, 1H), 1,57 (s, 9H)ppm. LC/MS: Rt = 0,939 min, ES<sup>+</sup> 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-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclo-pentil)-metoxi]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo-

Se suspendieron 1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (27,6 mg, 0,117 mmol) y 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (48,5 mg, 0,236 mmol) en AcCN (1,57 mL) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió (clorosulfonil)carbamato de *terc*-butilo y la mezcla se dejó calentar a rt durante una noche. La reacción se extinguió por adición de MeOH (1,00 mL) y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (15,2 mg, 37%). LC/MS: Rt = 1,29 min, ES<sup>+</sup> 544 (FA estándar).

Paso j: ((1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilaminol-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclo-pentil)-metil-sulfamato (Compuesto I-13)

Se disolvió {{{(1S,2S,4R)-4-[4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclo-pentil)metoxi]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo (31,0 mg, 0,0570 mmol) en DCM (0,803 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (0,803 mL, 10,4 mmol). La solución se agitó a rt durante 15 min antes de concentrarla a vacío. El residuo se recogió 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% MeOH en DCM proporcionaron el compuesto del título (7,20 mg, 58%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,17 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 5H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49-5,42 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H)ppm. LC/MS: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 444 (FA estándar).

**Ejemplo 3:** {{(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-53)Paso a: 4-(Fenilsulfanil)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

A una solución de 4-cloro-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (1,69 g, 11,0 mmol) y TEA (4,60 mL, 33,0 mmol) en 1-butanol (25,0 mL) se añadió bencenotiol (3,39 mL, 33,0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo a 140 °C durante una noche. La reacción se enfrió luego a rt y se concentró a vacío. The sólido blanquecino se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 35% EtOAc en DCM para proporcionar el producto (2,29 g, 92%). LC/MS: Rt = 1,55 min, ES<sup>+</sup> 228 (FA estándar).

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

Una mezcla de 4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolol[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. Se añadió luego (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 luego a rt, se extinguió con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la solución se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de productos bruta se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 30% EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (96,5 mg, 8,24%). LC/MS: Rt = 1,95 min, ES<sup>+</sup> 476 (FA estándar).

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

A una solución de AcOH (1,04 mL, 18,3 mmol), THF (0,330 mL), y agua (0,366 mL) se añadió (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-metoxifenil)-6-[4-(fenilsulfanil)-1H-pirrolol[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 rt durante 48 h y se concentró luego a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60 a 100% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg, 44%). LC/MS: Rt = 1,33 min, ES<sup>+</sup> 358 (FA estándar).

Paso d: ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclo-penta[1,3]dioxol-4-il]metanol

5 Se disolvieron (1S,2R,3S,5R)-3-(hidroximetil)-5-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentano-1,2-diol (320 mg, 0,0895 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0,0549 mL, 0,446 mmol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (17,0 mg, 0,0895 mmol) en acetona(2,20 mL) y se agitaron a rt durante una noche. La reacción se extinguió luego con solución saturada de bicarbonato de sodio y se eliminó aproximadamente la mitad del disolvente a vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (35,5 mg, 99%), que se utilizó sin purificación ulterior. LC/MS: Rt = 1,72 min, ES<sup>+</sup> 389 (FA estándar).

Paso e: ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclo-penta[1,3]dioxol-4-il]metil-sulfamato

15 Una solución de ((3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclo-penta[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. Se añadió a esta solución una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,178 mL, 0,356 mmol, preparada como en el Ejemplo 1j) y la reacción se dejó calentar a rt y se agitó durante 4 h. La mixtura se diluyó con DCM, se lavó con agua, y se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 a 70% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (14,4 mg, 34%). LC/MS: Rt = 1,81 min, ES<sup>+</sup> 477 (FA estándar).

Paso f: ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-53)

25 Se agitó ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclo-penta[1,3]dioxol-4-il]metil-sulfamato (14,4 mg, 30,2 mmol) en 1,00 mL de ácido trifluoroacético al 90% en agua durante 3 h a rt. El disolvente se eliminó luego a vacío y el aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 60 a 100% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (7,50 mg, 57%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,38 min, ES<sup>+</sup> 437 (FA estándar).

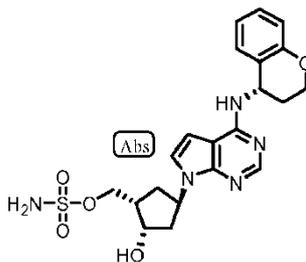
35 **Ejemplo 4:** ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-(((1R)-1-feniletíl)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-7)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando *R*-(+)- $\alpha$ -metilbencilamina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 432 (FA estándar).

45 **Ejemplo 5:** ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-3)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando (*S*)-(-)-*N*, $\alpha$ -dimetilbencilamina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 6H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,4<sub>1-6</sub>,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: Rt = 1,64 min, ES<sup>+</sup> 446 (AA estándar).

55 **Ejemplo 6:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclo-pentil]metil-sulfamato (Compuesto I-12)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando (4S)-croman-4-amina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 460 (AA estándar).

**Ejemplo 7:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[(2,6-Difluorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)-metil-sulfamato (Compuesto I-15)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando (2,6-difluorofenil)metanamina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,42 min, ES<sup>+</sup> 454 (AA estándar).

**Ejemplo 8:** ((1S,2S,4R)-4-[4-(Bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-49)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando bencilamina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,12 (s, 1H), 7,36-7,20 (m, 6H), 6,62 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H)ppm. LC/MS: Rt = 1,20 min, ES<sup>+</sup> 418 (FA estándar).

**Ejemplo 9:** [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1S)-1-feniletíl]amino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-4)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando (1S)-(-)-α-metilbencilamina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,50 min, ES<sup>+</sup> 432 (AA estándar).

**Ejemplo 10:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[Bencil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-10)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando N-metilbencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 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: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 432 (AA estándar).

**Ejemplo 11:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[(2-Clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-1)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 2-clorobencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 8,10 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 6,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,36 (dt, *J* = 8,9, 14,2 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,24 (dd, *J* = 7,0, 9,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 8,1, 9,5 Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H)ppm. LC/MS: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 452 (AA estándar).

**Ejemplo 12:** ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-ciclopentil)metil-sulfamato y ((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)metil-sulfamato (Compuestos I-40 e 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) en THF (20,0 mL) se añadió TEA (1,42 mL, 10,1 seguida por dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,07 g, 9,22 mmol) y la mixtura se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mixtura se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un mmol gradiente de 0 a 20% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,02 g, 94%). LC/MS: Rt = 1,94 min, ES<sup>+</sup> 234 (AA estándar).

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

A una solución de (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,82 g, 7,80 mmol) en THF (50,0 mL) seguida por atmósfera de argón a 0 °C se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (968 mg, 24,2 mmol) y la suspensión se dejó calentar en reposo a rt y se agitó durante 30 min. Se añadió yodometano (1,52 mL, 24,2 mmol) y la mixtura se agitó durante una noche. La reacción se extinguió luego por adición de solución saturada de cloruro de amonio (10,0 mL) y se concentró a vacío. La mixtura se repartió luego entre agua (20 mL) y DCM (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro e incoloro (1,84 g, 95%). LC/MS: Rt = 2,21 min, ES<sup>+</sup> 248 (AA estándar).

**Paso c:** (1S)-N-Metilindan-1-amina, sal hidrocioruro

A una solución de (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,84 g, 7,44 mmol) en MeOH (50,0 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido clorhídrico (6,00 mL, 72,4 mmol) y la mixtura se agitó durante una noche. La reacción se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco sin purificación ulterior (1,35 g, 99%). LC/MS: Rt = 0,85 min, ES<sup>+</sup> 148 (AA estándar).

**Paso d:** {(((1S,2S,4R)-4-[4-((1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metoxi]sulfonil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-i utilizando (1S)-N-metilindan-1-amina, sal hidrocioruro, en el paso f. LC/MS: Rt = 1,55 min, ES<sup>+</sup> 558 (AA estándar).

**Paso e:** ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil)metil-sulfamato y ((1S,2S,4R)-4-[4-((1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuestos I-40 e I-6)

A una solución de {(((1S,2S,4R)-4-[4-((1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metoxi]sulfonil)carbamato de *terc*-butilo (97,9 mg, 0,176 mmol) en DCM (5,00 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (5,00 mL, 64,9 mmol). La LC/MS después de 10 min indicó la presencia de ambos productos, y la mixtura se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en EtOAc para proporcionar ambos productos como aceites claros e incoloros (9,70 mg, 10% y 30,6 mg, 51%, respectivamente). Datos analíticos para {(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-40): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,03 min, ES<sup>+</sup> 342 (AA estándar). Datos analíticos para ((1S,2S,4R)-4-[4-((1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-6): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,89 min, ES<sup>+</sup> 458 (AA estándar).

**Ejemplo 13:** {(1S,2S,4R)-4-[4-(Bencilamino)-5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato (Compuesto I-31)

**Paso a:** 4-Cloro-5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

A una solución agitada de 4-cloro-1H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 19,5 mmol) en AcCN (148 mL) se añadieron Selectfluor™ (1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano-bis(tetrafluoroborato)), 10,4 g, 29,4 mmol) y AcOH (29,8 mL, 524 mmol), y la mixtura se dejó luego en agitación durante 26 horas a 70 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a rt, la mixtura se concentró a vacío y la mixtura se co-evaporó con tolueno seco (2 x 30 mL). El residuo se disolvió en una solución de 50% DCM en EtOAc y se filtró a través de un taco de gel de sílice que se lavó concienzudamente. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 30% EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo claro (1,22 g, 36%). LC/MS: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 243 (AA estándar).

**Paso b:** {(1S,2S,4R)-4-[4-(Bencilamino)-5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato (Compuesto I-31)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando bencilamina y 4-cloro-5-fluoro-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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).

**Ejemplo 14:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(Ciclohexilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)-metil-sulfamato (Compuesto I-29)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando ciclohexanometilamina en el paso c.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 8,08 (s, 1H), 7,17 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,60 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,47-5,35 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd,  $J = 7,6, 9,8$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 7,3, 9,8$  Hz, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,36-2,15 (m, 3H), 2,01 (ddd,  $J = 4,9, 9,2, 14,3$  Hz, 1H), 1,88-1,60 (m, 6H), 1,36-1,15 (m, 3H), 1,06-0,91 (m, 2H). LC/MS:  $R_t = 1,60$  min,  $ES^+$  424 (AA estándar).

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

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

A una solución de (4*aS*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)-7-metilhexahidrociclopenta[*d*]-[1,3]dioxin-7-ol (312 mg, 0,594 mmol, preparada siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1a-d, utilizando (*S*)-(+)-1-aminoindano en el paso c) en THF (1,17 mL) y agua (1,17 mL) se añadió AcOH (3,51 mL, 61,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a rt durante una noche. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (182 mg, 76%). LC/MS:  $R_t = 0,85$  min,  $ES^+$  381 (FA estándar).

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

A una suspensión de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (63,8 mg, 0,168 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (0,103 mL, 0,838 mmol) en acetona (2,10 mL) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (31,9 mg, 0,168 mmol) con agitación rápida. La solución resultante se agitó durante una noche. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,00 mL) y se redujo el volumen a vacío. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 60% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (49,6 mg, 70.%). LC/MS:  $R_t = 1,16$  min,  $ES^+$  421 (FA estándar).

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

A una suspensión de ((3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol (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 añadió gota a gota una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,110 mL, 0,220 mmol, preparada como en 1j). La suspensión se agitó durante 2 h y se añadió más clorosulfonamida 2,00 M en solución de AcCN (0,150 mL, 300 mmol). Después de 5 min la reacción se extinguió con MeOH (1,00 mL) y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23,1 mg, 46%).  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 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).

**Ejemplo 16:** ((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)-metil-sulfamato y ((1*S*,3*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-ciclopentil)-metil-sulfamato (Compuestos I-20 e I-11)

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

Una solución de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*)-3-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (166 mg, 0,436 mmol, preparada como en el Ejemplo 15a), cloruro de terc-butildimetilsililo (69,0 mg, 0,458 mmol), 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 añadió más cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6,00 mg, 0,0365 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se filtró a través de un taco de gel de sílice eluyendo con 60% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (179 mg, 83%). LC/MS: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 495 (FA estándar).

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

A una solución de (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-5-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol (179 mg, 0,362 mmol) en DMF (2,00 mL) en atmósfera de nitrógeno se añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (72,3 mg, 0,406 mmol) y la solución se calentó a 80 °C durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (158 mg, 81%). LC/MS: Rt = 2,24 min, ES<sup>+</sup> 538 (FA estándar).

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

A una solución de (3*aR*,4*S*,6*R*,6*aS*)-4-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-6-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}tetrahidro-3*aH*-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 añadió 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina (0,147 mL, 0,793 mmol) gota a gota. La solución se agitó durante 10 min a 0 °C y luego a rt durante 5 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 20% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (pureza ~70%, 81,9 mg, 48%). LC/MS: Rt = 2,10 min, ES<sup>+</sup> 462 (FA estándar).

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

A una solución de 7-[(1*R*,4*R*)-4-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil)ciclopent-2-en-1-il]-*N*-[(1*S*)-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 añadió gota a gota hidruro de piridina (0,0500 mL, 0,555 mol). La solución se calentó a rt y se agitó durante una noche. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (pureza ~70%, 35,7 mg, 41%). LC/MS: Rt = 1,03 min, ES<sup>+</sup> 347 (FA estándar).

Paso e: ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilaminol-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metil-sulfamato (Compuesto I-20)

A una solución de ((1*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metanol (35,7 mg, 0,103 mmol) y piridina (0,0417 mL, 0,515 mmol) en AcCN (1,00 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,260 mL, 0,520 mmol, preparada como en 1j). La solución se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se repartió entre agua y EtOAc. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 5% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título como un sólido (28,9 mg, 66%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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: Rt = 1,24 min, ES<sup>+</sup> 426 (FA estándar).

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

Una suspensión 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)metil-sulfamato (17,3 mg, 0,0406 mmol) y paladio al 10% en carbono (8,60 mg) en EtOAc (0,500 mL) se puso en atmósfera de hidrógeno. Después de 3 h el matraz se purgó con nitrógeno y la suspensión se filtró a través de Celita eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10,8 mg, 62%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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: Rt = 1,24 min, ES<sup>+</sup> 428 (FA estándar).

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

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

Se añadieron 4-cloro-1H-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 utilizando MWI en tres lotes. Las reacciones combinadas se concentraron a vacío para dar un aceite pardo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,22 g, 72%). LC/MS: Rt = 0,63 min, ES<sup>+</sup> 230. (FA estándar).

Paso b: [(1S,2S,4R)-2-Hidroxi-4-(4-[[5-metilisoxazol-3-il]metil]amino)-1H-pirrolo-[2,3-d]piridazin-1-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-41)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d-k utilizando N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina en el paso d. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 0,89 min, ES<sup>+</sup> 423 (FA estándar).

**Ejemplo 18:** [(1S,2S,4R)-4-(4-Anilino-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-1-il)-2-hidroxyciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-39)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17a-b utilizando anilina en el paso a. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,03 min, ES<sup>+</sup> 404 (FA estándar).

**Ejemplo 19:** [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[[2-(trifluorometil)bencil]amino]-1H-pirrolo-[2,3-d]piridazin-1-il)ciclopentil]-metil-sulfamato (Compuesto I-47)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 17a-b utilizando 2-(trifluorometil)bencilamina en el paso a. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,25 min, ES<sup>+</sup> 486 (FA estándar).

**Ejemplo 20:** ((1S,2S,4R)-4-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-25)

Paso a: (1S,2S,4R)-4-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-7H-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 utilizando ciclopropilmetilamina en el paso c. LC/MS: Rt = 0,90 min, ES<sup>+</sup> 303 (FA estándar).

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

Se agitó (1S,2S,4R)-4-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (280 mg, 0,923 mmol) en DMF (3,00 mL). Se añadió cloruro de terc-butil-dimetilsililo (698 mg, 4,63 mmol) seguido por 1H-imidazol (142 mg, 2,08 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (10,0 mg, 0,0818 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, se diluyó luego con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. El aceite resultante se secó a alto vacío durante una noche. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 15% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (203 mg, 41%). LC/MS: Rt = 2,16 min, ES<sup>+</sup> 531 (FA estándar).

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

Se disolvió 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[[*terc*-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). Se añadió hidrófluoruro de piridina (7 gotas) y la reacción se agitó durante 5 h. Se añadió más hidrófluoruro de piridina (3 gotas) y la reacción se agitó durante 2 h antes de extinguirla con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo utilizando EtOAc (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (47,0 mg, 50%). LC/MS: Rt = 1,53 min, ES<sup>+</sup> 417 (FA estándar).

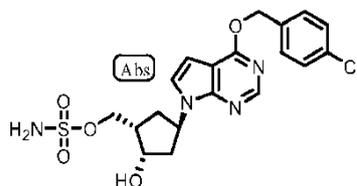
10 Paso d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[Dimetil]silil]oxi)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclo-pentil)metil-sulfamato de *terc*-butilo

15 Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclo-pentil)-metanol (74,0 mg, 0,178 mmol) en AcCN (3,50 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TEA (0,0500 mL, 0,355 mmol) seguida por una solución 2,00 M de clorosulfonamida en AcCN (0,178 mL, 0,356 mmol, preparada como en 1j). La reacción se agitó durante 2 h, se apagó con MeOH y se concentró a vacío. El material se recogió en el paso siguiente sin purificación ulterior. LC/MS: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 496 (FA estándar).

20 Paso e: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(Ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-25)

25 Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclo-pentil)metil-sulfamato (88,0 mg, 0,178 mmol) en THF (1,00 mL) y piridina (3,00 mL). Se añadió hidrófluoruro de piridina (12 gotas) y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción se apagó utilizando solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5% MeOH en DCM. EL compuesto se purificó nuevamente por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (3,00 mg, 4,4%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 0,85 min, ES<sup>+</sup> 382 (FA estándar).

35 **Ejemplo 21:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4-Clorobencil)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-34)



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

45 A una solución 0,375 M de hidróxido de potasio acuoso (26,2 mL, 9,83 mmol) se añadió (4-clorofenil)metanol (464 mg, 3,26 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 30 min. Se añadió luego 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (500 mg, 3,26 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 130 °C. Después de 6 h, se añadió más (4-clorofenil)metanol (100. g, 0,701 mmol) y la solución se calentó a 115 °C durante una noche. La reacción se enfrió a rt y se diluyó con agua. La solución se extrajo luego con EtOAc (2x) y DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío. El aceite bruto resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 30% EtOAc en DCM para proporcionar el producto como un sólido blanco (210 mg, 25%). LC/MS: Rt = 1,72 min, ES<sup>+</sup> 260. (FA estándar).

50 Paso b: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4-Clorobencil)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-34)

55 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d-g y luego el Ejemplo 2i-j, utilizando 4-[(4-clorobencil)oxi]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso 1d. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,81 min, ES<sup>+</sup> 453 (FA estándar).

**Ejemplo 22:** ((1S,2S,4R)-4-[4-(Bencilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-32)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-d y g-j. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,97 min, ES<sup>+</sup> 435 (FA estándar).

**Ejemplo 23:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-Clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-45)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 4-clorobencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 5,39 min, ES<sup>+</sup> 452 (FA estándar, método de alta pureza)

**Ejemplo 24:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[(3-Clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-51)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 3-clorobencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 452 (FA estándar).

**Ejemplo 25:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[(4-Cloro-2-metilbencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-48)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 4-cloro-2-metilbencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,11 min, ES<sup>+</sup> 466 (FA estándar).

**Ejemplo 26:** ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-[(2-metoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-43)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 2-metoxibencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 448 (FA estándar).

**Ejemplo 27:** ((1S,2S,4R)-4-[4-[(3,4-Diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidrox ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-24)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 3,4-diclorobencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 486 (FA estándar).

**Ejemplo 28:** ((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaphthalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-37)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (S)-(+)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,29 min, ES<sup>+</sup> 458 (FA estándar).

**Ejemplo 29:** ((1S,2R,3S,4R)-4-[4-[(4-Clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2,3-dihidrox ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-22)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-d y g-j utilizando 4-clorobencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,46 min, ES<sup>+</sup> 468 (AA estándar).

**Ejemplo 30:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[6-[(4-Clorobencil)amino]-9*H*-purin-9-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-23)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-f y Ejemplo 2*H*-j, utilizando 4-clorobencilamina y 6-cloro-9*H*-purina en el paso 1c. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,42 min, ES<sup>+</sup> 453 (AA estándar).

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

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

Se añadió gota a gota una solución 3,00 M de cloruro de magnesio en THF (13,0 mL, 39,0 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (2,50 g, 16,3 mmol) y acetilacetato férrico (700. mg 1,98 mmol) en THF (30,0 mL) en atmósfera de argón. La mixtura de reacción resultante se agitó a rt durante 8 h. La mixtura se vertió en una mixtura de hielo (100 mL) y cloruro de amonio (1,00 g) y la mixtura se extrajo con cloroformo. Las materias volátiles se eliminaron a vacío, y la cromatografía en columna C-18 eluyendo con un gradiente de 0 a 60% AcCN en agua con 0,1% AA proporcionó el compuesto del título (1,50 g, 69%). LC/MS: Rt = 0,94 min, ES<sup>+</sup> 134 (AA estándar).

Paso b: [(1*S*,2*S*,4)-2-Hidroxi-4-(4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]-metil-sulfamato (Compuesto I-46)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-k utilizando 4-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD,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: Rt = 0,50 min, ES<sup>+</sup> 327 (FA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31a-b utilizando cloro(2-feniletíl)magnesio en el paso a. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD,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: Rt = 1,56 min, ES<sup>+</sup> 417 (AA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 31a-b utilizando cloro(2-metil-2-fenilpropil)magnesio en el paso a. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,59 min, ES<sup>+</sup> 445 (AA estándar).

**Ejemplo 34:** {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato y[(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuestos I-9 e I-18)

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

Una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-7-[(4*aS*,6*R*,7*aS*)-2-(4-metoxifenil)-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 utilizando 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 agitaron a rt durante una noche. La mixtura de reacción se concentró a vacío y la purificación por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título (43,0 mg, 73%). LC/MS: Rt = 0,15 min, ES<sup>+</sup> 249 (FA estándar).

Paso b: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-Amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-[terc-butíl(dimetil)silil]oxi}metil)ciclopentanol

A una solución de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (43,0 mg, 0,173 mmol) e imidazol (25,0 mg, 0,367 mmol) en DMF seca (2,00 mL) a 0 °C se añadió cloruro de *terc*-butil dimetilsililo (29,0 mg, 0,192 mmol). La solución se agitó a rt durante 2 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (50,8 mg, 81%), que se recogió sin purificación ulterior. LC/MS: Rt = 1,38 min, ES<sup>+</sup> 364 (FA estándar).

**Paso c:** Acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-ciclopentilo

A una solución de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-ciclopentanol (125 mg, 0,345 mmol) en piridina (2,00 mL) a 0 °C se añadió anhídrido acético (0,380 mL, 4,03 mmol). La solución se agitó a rt durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (47,8 mg, 31%). LC/MS: Rt = 1,68 min, ES<sup>+</sup> 447 (FA estándar).

**Paso d:** Acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentilo

A una solución de acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-({*terc*-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 añadió hidrófluoruro de piridina (10 gotas). Después de 2 h, se añadió más hidrófluoruro de piridina (15 gotas) y la solución se agitó durante 2 h más. La reacción se extinguió por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (29,0 mg, 83%). LC/MS: Rt = 0,76 min, ES<sup>+</sup> 333 (FA estándar).

**Paso e:** Acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-{{(aminosulfonil)oxi}metil}ciclopentilo

Una solución de acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-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) se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió luego lentamente una solución 0,641 M de clorosulfonamida en AcCN (0,640 mL, 0,410 mmol, preparada como en 1j). Después de 2 h se añadió otra porción de la solución de clorosulfonamida (0,72 mL, 0,462 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró luego a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM para proporcionar el compuesto del título (78,0 mg, 100%). LC/MS: Rt = 0,81 min, ES<sup>+</sup> 412 (FA estándar).

**Paso f:** {{(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(Acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato y [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuestos I-9 e I-18)

A acetato de (1*S*,2*S*,4*R*)-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 añadió una solución 7 M de amoníaco en MeOH (5,00 mL) y se agitó a rt durante una noche. La LC/MS demostró la conversión parcial en el compuesto monoacetilado intermedio, el producto deseado y algo de material de partida remanente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa para proporcionar {{(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato (0,900 mg, 1,3%) y [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (6,50 mg, 11%). Datos analíticos para {{(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-(acetilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato (Compuesto I-9): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 0,98 min, ES<sup>+</sup> 370. (FA estándar). Datos analíticos para [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-amino-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-18): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 0,85 min, ES<sup>+</sup> 328 (FA estándar).

**Ejemplo 35:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[4-[(1,3-Benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)-metil-sulfamato (Compuesto I-26)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 1-(1,3-benzodioxol-5-il)metanamina en el paso f. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, δ): 8,09 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,81

(s, 1H), 6,79 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,33 (dd,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, 1H), 4,16 (dd,  $J = 7,3, 7,3$  Hz, 1H), 2,86-2,70 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H)ppm. LC/MS:  $R_t = 1,07$  min,  $ES^+$  462 (FA estándar).

5 **Ejemplo 36:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-{4-[(1-naftilmetil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-38)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 1-(1-naftil)metanamina en el paso f.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ,  $\delta$ ): 8,13 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,15 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 6,56 (d,  $J = 3,3$  Hz, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,34 (dd,  $J = 7,6, 7,6$  Hz, 1H), 4,17 (dd,  $J = 7,3, 7,4$  Hz, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H)ppm. LC/MS:  $R_t = 1,24$  min, 468  $ES^+$  (FA estándar).

15 **Ejemplo 37:** [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidroxi-4-(4-{4-(trifluorometil)bencil}amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]-metil-sulfamato (Compuesto I-8)

20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 1-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina en el paso f.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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).

25 **Ejemplo 38:** [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-{4-Cloro-2-(trifluorometil)bencil}amino)-7*H*-pirrolo-[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiclo-pentil]metil-sulfamato (Compuesto I-42)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina en el paso f.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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).

35 **Ejemplo 39:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(2,4-Diclorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiclo-pentil)metil-sulfamato (Compuesto I-19)

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 1-(2,4-diclorofenil)metanamina en el paso f.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 8,10 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,61 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 5,54-5,37 (m, 1H), 4,92-4,74 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,37 (dd,  $J = 2,1, 7,6$  Hz, 1H), 4,19 (dd,  $J = 2,4, 7,3$  Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H)ppm. LC/MS:  $R_t = 1,37$  min,  $ES^+$  488 (FA estándar).

45 **Ejemplo 40:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(3,5-Diclorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiclo-pentil)metil-sulfamato (Compuesto I-16)

50 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando 1-(3,5-diclorofenil)metanamina en el paso f.  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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).

55 **Ejemplo 41:** [(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]metil-sulfamato (Compuesto I-52)

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

60 Se disolvió (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-ol (1,83 g, 12,3 mmol) en DCM (70,0 mL) y se añadió TEA (3,42 mL, 24,5 mmol). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,81 g, 12,9 mmol) a rt y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h. La solución se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en hexanos para proporcionar 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 *terc*-butilo

Una mezcla de [(1*R*,2*S*)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-carbamato de *terc*-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 una noche. La LC/MS demostró que no quedaba nada del material de partida. La reacción se extinguió por adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua (3x), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (178 mg, 25%). LC/MS: Rt = 1,24 min, ES<sup>+</sup> 264 (AA estándar).

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

Se añadió a[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *tert*-butilo (253 mg, 0,961 mmol) 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 desmenuzó un sólido blanco. La suspensión se concentró a vacío y se co-evaporó con tolueno para proporcionar un sólido blanco, que se disolvió en agua. La solución se ajustó a pH 10 por adición de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo luego con dietil éter (3 x 30 mL) y los extractos orgánicos se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 99%). LC/MS: Rt = 0,85 min, ES<sup>+</sup> 164 (AA estándar).

Paso d: [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-52)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,46 min, ES<sup>+</sup> 474 (AA estándar).

**Ejemplo 42:** [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato y [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuestos I-14 e I-21)

Paso a: 3,3-Dimetilindan-1-ona-oxima

A una solución de 3,3-dimetilindan-1-ona (1,16 g, 7,21 mmol) e hidrócloruro de hidroxilamina (1,31 g, 18,8 mmol) en MeOH (20,0 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (765 mg, 19,1 mmol) en agua (10,0 mL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción enfriada se concentró a vacío y se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite (1,23 g, 97%). LC/MS: Rt = 1,61 min, ES<sup>+</sup> 176 (AA estándar).

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

Se disolvió 3,3-dimetilindan-1-ona-oxima (1,22 g, 6,96 mmol) en MeOH (20,0 mL) y se añadió paladio (al 10% en carbono, con 50% de agua, 148 mg). La reacción se puso en atmósfera de hidrógeno y se agitó durante una noche. La mezcla se filtró luego a través de Celita, se lavó concienzudamente con MeOH y los filtrados se concentraron a vacío para proporcionar el producto como un aceite gris (1,12 g, 100%). LC/MS: Rt = 1,04 min, ES<sup>+</sup> 162 (AA estándar).

Paso c: [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato y -[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuestos I-14 e I-21)

Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g y luego el Ejemplo 2i-j utilizando 3,3-dimetilindan-1-amina en el paso 1c. La mezcla se separó en sus componentes diastereoisómeros por HPLC quiral (columna Chiralpac AS-RH, 20 mm ID x 250 mm de 5 micrómetros eluyendo con 55% de agua en AcCN con 0,1% AA a 6 mL/ minuto): Pico A - 21,4 min, [(1S,2S,4R)-4-(4-1[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato, enantiómero R (Compuesto I-21). Pico B - 22,6 min, [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato, enantiómero S (Compuesto I-14). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,38 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,6 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 7,3, 12,4 Hz, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 4,5, 9,2, 13,9 Hz, 1H), 1,93 (dd, J = 9,1, 12,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)ppm. LC/MS: Rt = 1,66 min, ES<sup>+</sup> 472 (AA estándar).

**Ejemplo 43:** [(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-14), síntesis quiral

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

A una solución de 3,3-dimetilindan-1-ona (925 mg, 5,77 mmol) y (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (893 mg, 6,51 mmol) en tolueno (10,0 mL) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (62,5 mg, 0,328 mmol). La reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 90 min. En este punto, la mixtura se enfrió y se diluyó con tolueno (10,0 mL). La mixtura se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se concentró a vacío y el residuo se disolvió en THF (10,0 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido acético (1,13 mL, 19,9 mmol), seguido por borohidruro de sodio (251 mg, 6,64 mmol) y la reacción se dejó calentar a rt durante una noche. La mixtura se repartió entre DCM y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se concentró la capa orgánica, y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5 a 35% EtOAc en DCM proporcionó el compuesto del título (1,49 g, 74%). LC/MS: Rt = 1,92 min, ES<sup>+</sup> 282 (AA estándar).

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

Una solución de (2*R*)-2-[[*(1S)*]-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-2-feniletanol (1,44 g, 5,13 mmol) en MeOH (40,0 mL) se añadió a una solución agitada de tetraacetato de plomo (3,75 g, 8,03 mmol) en MeOH (60,0 mL) a 0 °C gota a gota durante 20 min. Después de agitar durante 45 min, la reacción se extinguió por adición de una solución al 10% de carbonato de sodio en agua (76,0 mL) y la mixtura se agitó durante 10 min. Se añadió luego DCM (200 mL) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (50,0 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío y el residuo se disolvió en etanol (190 mL) y se trató con una solución acuosa 10,4 M de ácido clorhídrico (5,70 mL, 59,3 mmol). La mixtura resultante se calentó luego a reflujo durante 16 h. La reacción enfriada se concentró a vacío y se repartió entre agua (150 mL) y dietil éter (50,0 mL). La capa acuosa se ajustó a pH 10 por adición de carbonato de sodio y se extrajo con dietil éter (3 x 50,0 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo claro (420 mg, 51%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(4-[[*(1S)*]-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-14)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g y luego el Ejemplo 2i-j utilizando (1*S*)-3,3-dimetilindan-1-amina en el paso 1c. La HPLC quiral mostró co-elución con el compuesto sintetizado en el Ejemplo 42c, Pico B. Datos analíticos idénticos al Ejemplo 42c.

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 43a-b y luego el Ejemplo 2f-j utilizando 5-cloroindan-1-ona en el paso 43a y (1*S*)-5-cloroindan-1-amina en el paso 2f. Se formó la sal de potasio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,58 min, ES<sup>+</sup> 478 (AA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 utilizando 5-fluoroindan-1-ona. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,56 min, ES<sup>+</sup> 462 (AA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 utilizando 5-bromoindan-1-ona. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, *J* = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H)ppm. LC/MS: Rt = 1,64 min, ES<sup>+</sup> 524 (AA estándar).

**Ejemplo 47:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4-Clorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-*il*}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-5)

Paso a: (1*S*,5*S*)-5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ol

A una solución de (1*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (1,14 g, 9,99 mmol) en DCM (50,0 mL) se añadieron TEA (4,18 mL, 30,0 mmol) y DMAP (60,0 mg, 0,491 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, se añadió *terc*-butilclorodifenilsilano (3,90 mL, 15,0 mol) y la mixtura se agitó a rt durante 2 h. La TLC indicó conversión completa, y la reacción se extinguió por adición de MeOH (1,00 mL). La concentración a vacío y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en hexanos proporcionaron el compuesto del título (2,88 g, 86%). LC/MS: Rt = 2,51 min, ES<sup>+</sup> 353 (AA estándar).

Paso b: (5*S*)-5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ona

Se disolvió (1*S*,5*S*)-5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ol (460. mg, 1,30 mmol) en DCM (15,0 mL) y se añadió dicromato de piridinio (1,47 g, 3,91 mmol). La mixtura se agitó a rt durante una noche, en cuyo momento la LC/MS indicó conversión completa. La mixtura se diluyó con DCM (15,0 mL), se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0 a 50% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título (400. mg, 79%). LC/MS: Rt = 2,42 min, ES<sup>+</sup> 351 (AA estándar).

Paso c: (1*S*,5*S*)-5-({*terc*-Butil(difenil)silil}oxi)metil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol

Una solución de (5*S*)-5-({*terc*-butil(difenil)silil}oxi)metil)ciclopent-2-en-1-ona (250. mg, 0,713 mmol) en dietil éter (10,0 mL) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -40 °C, se añadió lentamente una solución 1,60 M de metil-litio en dietil éter (0,579 mL, 0,926 mmol) y la mixtura se agitó a -40 °C durante 3 h. La TLC indicó conversión completa, y la reacción se extinguió por adición de cloruro de amonio acuoso saturado (5,00 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 10,0 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título (190 mg, 73%). La estereoquímica del producto se confirmó utilizando análisis ROESY. LC/MS: Rt = 2,55 min, ES<sup>+</sup> 367 (AA estándar).

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

A una solución de (1*S*,5*S*)-5-({*terc*-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 añadió 1,00 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (3,06 mL, 3,06 mmol). La mixtura se agitó a rt durante 2 h, en cuyo momento se concentró el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50 a 100% EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (181 mg, 92%). LC/MS: Rt = 0,76 min, ES<sup>+</sup> 129 (AA estándar).

Paso e: (1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(hidroximetil)-2-metil-6-oxabicyclo[3,1,0]hexan-2-ol

A una solución de (1*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol (0,181 g, 0,00141 mol) en DCM (18,0 mL) se añadió bicarbonato de sodio (237 mg, 2,82 mmol) y la mixtura se enfrió a 0 °C. Se añadió a esta mixtura ácido 3-cloroperbenzoico (380. mg, 1,69 mmol) y la reacción se agitó a rt durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y la cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en DCM proporcionó el compuesto del título (200 mg, 98%). LC/MS: Rt = 0,52 min, ES<sup>+</sup> 145 (AA estándar).

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

A una solución de (1*S*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(hidroximetil)-2-metil-6-oxabicyclo[3,1,0]-hexan-2-ol (200 mg, 1,39 mmol) en DCM (13,0 mL) a 0 °C se añadió dimetoxi(4-metoxifenil)metano (0,709 mL, 4,16 mmol) seguido por *p*-toluenosulfonato de piridinio (35,0 mg, 0,139 mmol) y la mixtura se agitó a rt durante una noche. La TLC indicó conversión completa. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 50% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título (215 mg, 59%). LC/MS: Rt = 1,72 min, ES<sup>+</sup> 263 (AA estándar).

Paso g: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(4-Clorobencil)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-*il*}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-5)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1d-i utilizando (1*aS*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-3-(4-metoxifenil)-1*b*-metilhexahidrooxireno-[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina y 4-clorobencilamina en el paso d. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,55 min, ES<sup>+</sup> 466 (AA estándar).

**Ejemplo 48:** (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolol[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metil-ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-30)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 47 utilizando (S)-(+)-1-aminoindano en el paso g. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,25 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 4H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 5,50-5,43 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 6,0,10,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8,0,10,0 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,39-2,07 (m, 5H), 1,48 (s, 3H)ppm. LC/MS: Rt = 1,57 min, ES<sup>+</sup> 458 (AA estándar).

10 **Ejemplo 49:** [(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(difluorometoxi)encil]amino}-7H-pirrolol[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]-metil-sulfamato (Compuesto I-2)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j, utilizando 2-difluorometoxibencilamina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,03 min, ES<sup>+</sup> 484 (FA estándar).

20 **Ejemplo 50:** [(1S,2S,4R)-4-(5-Etínil-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-44)

Paso a: 5-Yodo-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]-pirimidina

25 A una solución de 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d]-[1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (363 mg, 0,995 mmol, preparada como en el Ejemplo 1a-f) en DCM (15,0 mL) se añadió N-yodosuccinimida (256 mg, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó a rt durante una noche. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25 a 100% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título (253 mg, 52%). LC/MS: Rt = 2,03 min, ES<sup>+</sup> 492 (AA estándar).

30 Paso b: 7-(4aS,6R,7aS)-2-(4-Metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-5-[(trimetilsilil) etínil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina

35 A una suspensión de 5-yodo-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (337 mg, 0,685 mmol), yoduro de cobre(I) (26,0 mg, 0,137 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (48,0 mg, 0,0684 mmol) y DIPEA (0,240 mL, 1,38 mmol) en DMF (20,0 mL) se añadió etíniltrimetilsilano (188 mg, 1,91 mmol) y la mezcla se agitó a rt durante una noche. La mezcla de reacción se extinguió por adición de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0 a 75% EtOAc en hexanos proporcionó el compuesto del título (314 mg, 99%). LC/MS: Rt = 2,38 min, ES<sup>+</sup> 462 (AA estándar).

45 Paso c: 5-Etínil-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]-pirimidina

50 Se añadió carbonato de potasio (191 mg, 1,38 mmol) a una solución de 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-5-[(trimetilsilil) etínil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina (314 mg, 0,680 mmol) en MeOH (10,0 mL), y la mezcla se agitó a rt durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite (215 mg, 81%). LC/MS: Rt = 1,94 min, ES<sup>+</sup> 390 (AA estándar).

55 Paso d: [(1S,2S,4R)-4-(5-Etínil-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-44)

60 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1g-j, utilizando 5-etínil-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d]-[1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina en el paso g. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 351 (AA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (*R*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,27 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,21 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,5, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,64, 8,64 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,93 Hz, 1H), 5,67 (t, *J* = 6,99, 6,99 Hz, 1H), 5,56-5,48 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 9,76, 7,49 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 9,75, 7,44 Hz, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 5H), ppm. LC/MS: Rt = 1,10 min, ES<sup>+</sup> 462 (FA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,05 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H). LC/MS: Rt = 1,07 min, ES<sup>+</sup> 480 (FA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (*R*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,24-7,12 (m, 4H), 6,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,91 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,39 (m, 1H), 4,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,7, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H). LC/MS: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 478 (FA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (*S*)-4-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,64 min, ES<sup>+</sup> 478 (AA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 utilizando 4-bromoindan-1-ona. <sup>1</sup>H-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: Rt = 1,66 min, ES<sup>+</sup> 524 (AA estándar).

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

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 utilizando 7-fluoroindan-1-ona. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,86 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,00 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,48-5,39 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, *J* = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H). LC/MS: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 462 (ácido fórmico estándar).

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

Se cubrió magnesio (5,02 g, 0,206 mol) en éter seco (50 mL, 0,5 mol) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yodo (0,254 g, 0,001 mol) a la reacción, seguido por aproximadamente 1 mL de una solución de 1-cloro-4-(clorometil)-benceno (32,20 g, 0,200 mol) en éter (25,0 mL, 0,238 mol). Se observó una exotermia y la mixtura se llevó a reflujo. Se continuó la adición lenta de la solución durante 90 minutos para mantener un reflujo suave. Una vez completada la adición, la reacción se calentó durante 30 minutos a 45 °C. La reacción se enfrió luego a 0 °C. Se añadió después lentamente isobutiraldehído (25,19 mL, 0,2774 mol) en éter (20 mL, 0,2 mol) durante 2 horas a 0 °C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La

reacción se extinguió luego con hielo (200 g) y se acidificó con HCl 2M (100 mL). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con más éter. La fase orgánica combinada se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 10% metanol en diclorometano para dar el producto, 17,8 g (45%).  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,22 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 2,81 (dd, *J*=3,3 Hz, 13,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, *J*=9,4 Hz, 13,7 Hz, 1H), 1,74 (dt, *J*=6,5 Hz, 12,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Paso b: 6-Cloro-1,1-dimetilindano

Se añadió cuidadosamente ácido sulfúrico concentrado (45,0 mL) a agua (5,00 mL) y se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Se añadió poco a poco 1-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol (17,8 g, 0,0896 mol) durante 30 minutos. Después de la adición, la mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mixtura se vertió luego en hielo y la capa acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua, se secó luego sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un producto bruto. El residuo se purificó por filtración a través de un taco de sílice, eluyendo con diclorometano, para dar el producto, 12,6 g (78%).  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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).

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 añadió solución 1,41 M de sulfato de magnesio en agua (9,02 mL), seguida por permanganato de potasio (3,83 g, 0,0242 mol). La mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió luego agua: isopropanol 1: 1 a la mixtura y se agitó ésta durante 1 hora. La mixtura se evaporó luego para dar un residuo acuoso y se añadió acetato de etilo. Se filtró la mixtura, se lavaron con EtOAc los sólidos recogidos, y se separaron los filtrados. La fase orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20 a 100% diclorometano en hexanos para dar el producto, 1,25g (46%).  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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).

Paso d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-((*S*)-5-Coro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-67)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 44 utilizando 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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*<sub>t</sub> = 1,42 min, ES<sup>+</sup> 506 (FA estándar).

**Ejemplo 57:** ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-68)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g y luego el Ejemplo 2i-j utilizando (*S*)-1-aminoindano y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso 1c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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*<sub>t</sub> = 1,50 min, ES<sup>+</sup> 462 (FA estándar).

**Ejemplo 58:** [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-(5-Fluoro-4-[(1*R*,2*S*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-69)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1a-g y luego el Ejemplo 2i-j utilizando (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina y 4-cloro-5-fluoro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina en el paso 1c. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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*<sub>t</sub> = 1,55 min, ES<sup>+</sup> 492 (ácido fórmico estándar).

**Ejemplo 59:** (1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*S*)-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino)-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-70)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41a-d, utilizando yoduro de etilo en el paso b. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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*<sub>t</sub> = 1,59 min, ES<sup>+</sup> 488 (AA estándar).

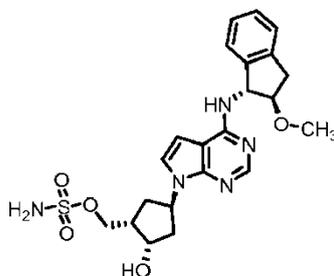
**Ejemplo 60:** (1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-[[*(1R,2S)*-2-isopropoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-54)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 41a-d, utilizando yoduro de isopropilo en el paso b. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,68 min, ES<sup>+</sup> 502 (AA estándar).

10 **Ejemplo 61:** [[*(1S,2S,4R)*-2-Hidroxi-4-(4-[[*(1R,2S)*-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-71)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (*1R,2S*)-2-hidroxiindan-1-amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 0,90 min, ES<sup>+</sup> 460 (ácido fórmico estándar).

20 **Ejemplo 62:** [(*1S,2S,4R*)-2-hidroxi-4-(4-[[*(1R,2R)*-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-72)



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

Una suspensión de (*1R,2R*)-1-aminoindan-2-ol (1,40 g, 0,00938 mol), anhídrido ftálico (1,39 g, 0,00938 mol), y N,N-diisopropiletilamina (1,63 mL, 0,00935 mol) en tolueno (141 mL) en un matraz de 250 mL con fondo redondo, equipado con un colector y condensador Dean-Stark se agitó a reflujo en atmósfera de nitrógeno 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a rt. La TLC indicó la conversión completa del material de partida en una traza R<sub>f</sub> mayor. La <sup>1</sup>H NMR de una muestra alícuota repartida entre EtOAc y agua confirmó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró hasta dar un sólido blanco claro y pardo claro, se redisolvió en EtOAc (25 mL), se lavó con 1N HCl (2 x 10 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (1 x 10 mL), y salmuera (1 x 10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para dar el producto como un sólido blanquecino (2,53 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> 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-[(*1R,2R*)-2-Metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

40 A una solución de 2-[(*1R,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 añadió una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en THF (3,39 mL, 0,00339 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, seguido por la adición de yoduro de metilo (0,575 mL, 0,00924 mol). Se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se dejó en agitación y se calentó a rt durante 18 h. La reacción se monitorizó por <sup>1</sup>H NMR. La mezcla de reacción se enfrió luego nuevamente a 0 °C. Se añadió a la mezcla de reacción 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 por adición de yoduro de metilo (0,575 mL, 0,00924 mol). Se retiró el baño frío, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a rt durante 22 h. La <sup>1</sup>H NMR indicó una ratio producto/material de partida de 80: 20. La reacción se extinguió con solución acuosa 1N de HCl y se concentró luego a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos hasta 10% EtOAc en hexanos) para obtener el producto (4,18 g, 46%). LC/MS: Rt = 1,90 min, ES<sup>+</sup> 294 (AA estándar).

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

A una mezcla de 2-[(1*R*,2*R*)-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (4,13 g, 0,00141 mol) en etanol (3,38 mL) en atmósfera de argón se añadió hidrazina (0,0442 mL, 0,0580 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a rt durante una noche. Precipitó de la solución un sólido blanco. La TLC indicó la inexistencia de material de partida. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se suspendió en DCM y se filtró. El filtrado se concentró a vacío. La <sup>1</sup>H NMR demostró que la reacción no se había completado. Por ello, el aceite amarillo se agitó a reflujo durante 3h. La LCMS confirmó que la reacción era completa. La mezcla de reacción se enfrió a rt, se concentró a vacío, se trituró con DCM, se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar el producto como un aceite amarillo (0,154 g, 64%). LC/MS: Rt = 0,68 min, ES<sup>+</sup> 164 (AA estándar).

10 Paso d: [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-(4-[(1*R*,2*R*-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)amino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-70)

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a-j utilizando (1*R*,2*R*)-2-metoxiindan-1-amina en el paso f. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,51 min, ES<sup>+</sup> 474 (AA estándar).

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

Paso a: 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-((*terc*-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

25 (1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (0,787 g, 0,00216 mol), 1*H*-imidazol (0,588 g, 0,00864 mol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,022 g, 0,00018 mol) se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (24 mL) en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió más cloruro de *terc*-butil dimetilsililo (0,500 g, 0,00332 mol), y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla se extinguió con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0 a 100% en diclorometano, para dar 1,17g (92%) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 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).

35 Paso b: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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

40 Se disolvió 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-4-((*terc*-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). La solución se calentó luego a 40 °C durante una noche. La mezcla se enfrió luego y se evaporó, se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 50 mL) y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 0 a 100% en diclorometano para dar el producto como un sólido blanco, 1,05g (74%). LC/MS: Rt = 1,68 min, ES<sup>+</sup> 479 (AA estándar).

45 Paso c: (1*R*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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}ciclopentanocarbaldehído

50 Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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) bajo argón. Se añadieron luego *N*-metilmorfolina *N*-óxido (126 mg, 0,00107 mol), y tamicos moleculares 4Å (250 mg, secados recientemente a la llama) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió luego perrutenato(VII) de tetrapropilamonio (18,9 mg, 0,0000537 mol), y la solución de color verde oscuro resultante se agitó durante 1h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de gel de sílice, eluyendo con DCM (20 mL), seguido por acetato de etilo al 50% en DCM (150mL). El eluato se evaporó para proporcionar el producto como un aceite verde claro. El residuo se llevó a la reacción siguiente sin purificación ulterior.

60 Paso d: (E)-2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilaminol]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil) etileno sulfonato de etilo

A una solución agitada de éster etílico del ácido (dietoxi-fosforil)-metanosulfónico (285 mg, 0,00110 mol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se añadió, gota a gota, 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano (440 µL, 0,00110 mol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó luego durante 30 minutos. Se añadió a esta solución, gota a gota, una

solución de (1*R*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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}ciclopentanocarbaldehído (212,0 mg, 0,0004447 mol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) a -78 °C. La solución de color rosado resultante se agitó durante 1,5 h a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó y se extinguió por adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 × 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo 30 a 50% en hexano para dar el producto como un aceite incoloro, 132 mg (51%). LC/MS: Rt = 2,55 min, ES<sup>+</sup> 583 (AA estándar).

**Paso e:** 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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

Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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) etilosulfonato de etilo (132,0 mg, 0,0002265 mol) en etanol (8,0 mL) y se añadió borohidruro de sodio (42,8 mg, 0,00113 mol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extinguió con solución de NH<sub>4</sub>Cl, y la mezcla se concentró para eliminar el etanol. El residuo acuoso se extrajo luego con diclorometano, y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 15% en diclorometano para dar el producto, 92 mg (69%). LC/MS: Rt = 2,51 min, ES<sup>+</sup> 585 (AA estándar).

**Paso f:** 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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-amino

Se disolvieron 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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 (92 mg, 0,0001573 mol) y yoduro de tetra-*n*-butilamonio (62,0 mg, 0,000168 mol) en acetona (2,5 mL, 0,034 mol) y la mezcla se calentó utilizando irradiación de microondas a 140 °C durante 70 segundos. La mezcla de reacción enfriada se concentró a sequedad para dar el producto bruto, 140 mg. LC/MS: Rt = 1,75 min, ES<sup>+</sup> 557 (AA estándar).

**Paso g:** 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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

Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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-amino (66,0 mg, 0,0000744 mol) en cloruro de metileno (2,0 mL, 0,031 mol) y se añadió *N,N*-dimetilformamida (5,50 µL, 0,0000710 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota (50,0 µL, 0,000685 mol) cloruro de tionilo. La reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a sequedad. El residuo se destiló de nuevo azeotrópicamente con tolueno. El residuo se eluyó en un cartucho de sílice (~3 g) con 0 a 10% THF/DCM para dar el cloruro de ácido intermedio, 42 mg. El cloruro de ácido se recogió en una solución 0,500 M de amoníaco en 1,4-dioxano (5,00 mL) y la solución resultante se agitó durante una noche a la temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó luego y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se evaporó para dar el producto bruto, 35 mg (85%). LC/MS: Rt = 1,64 min, ES<sup>+</sup> 556 (AA estándar).

**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)

Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[*terc*-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 tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) y se añadió una solución 1,00 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano (0,100 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió con un poco de agua y se concentró luego. La purificación del residuo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 100% de (EtOAc: EtOH 9: 1) en DCM, proporcionó el producto deseado, (9 mg, 40%). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, *J*=3,6 Hz, 1H), 5,85 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 5,43 (dddd, *J*=4,2 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,35 (t, *J*=3,7 Hz, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,35 (ddd, *J*=1,2 Hz, 8,1 Hz, 13,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 6H). LC/MS: Rt = 1,07 min, ES<sup>+</sup> 442 (AA estándar).

**Ejemplo 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) etilosulfonamida (Compuesto I-73)

**Paso a:** {[(*E*)-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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)vinil]sulfonil}carbamato de *terc*-butilo

Se disolvió {(difenilfosforil)metil}sulfonil}carbamato de *terc*-butilo (602 mg, 1,45 mmol) en THF (50,0 mL) en atmósfera de argón, se añadió una solución 1,60 M de *n*-butil-litio en hexano (1,81 mL, 2,89 mmol) a -50 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadió a la mezcla una solución de (1*R*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-

butil(dimetil)silil]oxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanocarbaldehído (300 mg, 0,60 mmol) en THF (8,0 mL), y la mixtura resultante se agitó durante 30 min a la temperatura ambiente. Después de la extinción por adición de agua (200 mL), la mixtura se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 10 a 60% EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título (84,0 mg, 21%). LC/MS: Rt = 1,90 min, ES<sup>+</sup> 654 (FA estándar).

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

Se disolvió {[ (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)vinil]sulfonyl}carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,17 mmol) en DCM (10,0 mL) en atmósfera de argón, y se añadió EtOH (0,05 mL, 8,72 mmol) a la temperatura ambiente. Se añadió a esta mixtura ZnBr<sub>2</sub> (0,10 mg, 0,44 mmol), y la mixtura resultante se agitó durante 4 h. Después de la extinción por adición de agua (20 mL), la mixtura se agitó durante 1 h, y se extrajo luego con DCM (30 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% MeOH en DCM, para proporcionar el compuesto del título (91,8 mg, 90%). LC/MS: Rt = 1,64 min, ES<sup>+</sup> 554 (FA estándar).

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

Se disolvió (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil) etilenosulfonamida (30 mg, 0,05 mmol) en THF (2,00 mL). Se añadió a esta solución a la temperatura ambiente una solución 1M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (0,08 mL, 0,08 mmol), y la mixtura resultante se agitó durante 1 h. La mixtura de reacción se extinguió por adición de salmuera (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 3). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5 a 15% MeOH en DCM, para proporcionar el compuesto del título (21,3 mg, 81%). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 5,00 min, ES<sup>+</sup> 440 (FA de alta pureza).

**Ejemplo 65:** *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 (Compuesto I-56)

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

Se disolvieron ((1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (700,0 mg, 0,001462 mol), *N*-Boc-sulfonamida (398 mg, 0,00203 mol) y trifetilfosfina (575 mg, 0,00219 mol) en acetato de etilo (28 mL, 0,28 mol) a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (350,0 μL, 0,002223 mol) durante 2-3 min y la mixtura se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se evaporó la mixtura enfriada y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 hasta 100% en hexanos, para dar el producto como un sólido blanco, 636 mg (66%). LC/MS: Rt = 2,55 min, ES<sup>+</sup> 657 (AA estándar).

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

Se disolvió (aminosulfonyl)[(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]carbamato de *terc*-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 mixtura se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bicarbonato de sodio (842 mg, 0,0100 mol) a la mixtura, seguido por agua (10 mL). La mixtura se concentró luego a un volumen aproximado de 20 mL, y este residuo acuoso se extrajo con EtOAc (2×50mL). Las fases orgánicas separadas se concentraron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 100% acetato de etilo para dar el producto, 362 mg (96%). LC/MS: Rt = 1,77min, ES<sup>+</sup> 543 (AA estándar).

Paso c: *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 (Compuesto I-56)

Se disolvió (aminosulfonil)[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-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 la temperatura ambiente. La mixtura se diluyó con tolueno (30 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió luego nuevamente a las mismas condiciones y se destiló azeotrópicamente con tolueno después que se hubo completado el proceso. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 5 a 10% en diclorometano, para dar el producto, 135 mg (48%). <sup>1</sup>H-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: Rt = 1,45 min, ES<sup>+</sup> 443 (AA estándar).

**Ejemplo 66:** *N*-[[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,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 Ejemplo 66a-c a partir de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1R,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). <sup>1</sup>H-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: Rt = 6,88 min, ES<sup>+</sup> 473 (AA pureza).

**Ejemplo 67:** *N*-[[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-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*-[[(1S,2S,4R)-2-[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil]-*N*-metilsulfamida

Se disolvió (aminosulfonil)[((1S,2S,4R)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil]-carbamato de *tert*-butilo (108 mg, 0,000164 mol) en tetrahydrofurano (2,0 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrahidroaluminato de litio (12,5 mg, 0,000329 mol) y la mixtura se calentó a 50 °C durante 80 minutos. La reacción se enfrió luego, se extinguió con agua y se acidificó a ~pH 6 con HCl 1M. Esta mixtura se extrajo luego con acetato de etilo, se evaporó la fase orgánica separada, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10 hasta 100% en hexanos, para dar el producto, 25 mg (27%). LC/MS: Rt = 2,34 min, ES<sup>+</sup> 571 (AA estándar).

Paso b: *N*-[[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-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*-[[(1S,2S,4R)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil]-*N*-metilsulfamida (25,0 mg, 0,0000438 mol) en tetrahydrofurano (2,0 mL), etanol (2,0 mL) y ácido clorhídrico 1,00 M en agua (2,0 mL). La mixtura se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. La solución se evaporó a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol y se trató con una solución 7,00 M de amoníaco en metanol (0,1 mL). Se evaporaron de nuevo los disolventes, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 2 a 10% en diclorometano para dar el producto, 9,8 mg (49%). <sup>1</sup>H-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: Rt = 1,51min, ES<sup>+</sup> 457 (AA estándar).

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

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

Se disolvió ((1S,2S,4R)-2-[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentil]metanol (0,345 g, 0,721 mmol) en cloruro de metileno (5,00 mL, 78,0 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (0,251 mL, 1,80 mmol), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0669mL, 0,865mmol) en una sola 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 salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,415g, 89%). LC/MS: Rt = 2,45 min, ES<sup>+</sup> 557 (AA estándar).

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

Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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)metil-metanosulonato (0,415g, 0,641mmol) en dimetil sulfóxido (7,00 mL, 98,6 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió cianuro de sodio (0,166 g, 3,28 mmol), y la mixtura se agitó a 60 °C durante 24 h. La mixtura de reacción se calentó durante 24 h más a 70 °C. La mixtura de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 40% EtOAc en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del título (0,306 g, 98%). LC/MS: Rt = 1,85 min, ES<sup>+</sup> 488. (FA estándar).

Paso c. ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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)acetaldehído.

Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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)acetoniitrilo (0,150 g, 0,308 mmol) en cloruro de metileno en atmósfera de argón y se enfrió a -78 °C. Se añadió a la solución hidruro de diisobutilaluminio (1,0M en cloruro de metileno, 0,340 mL, 0,340 mmol) y la mixtura de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Después de una segunda adición de hidruro de diisobutilaluminio (1,0M en cloruro de metileno, 0,340 mL, 0,340 mmol), la solución se agitó durante 30 minutos más a -78 °C. Se hizo una tercera adición de hidruro de diisobutilaluminio (1,0M 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 extinguió con una solución saturada de tartrato sódico-potásico tetrahidratado. Se añadió EtOAc y la mixtura se agitó hasta que se aclararon las capas. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,160 g, 100%). LC/MS: Rt = 1,80 min, ES<sup>+</sup> 491 (FA estándar).

Paso d: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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.

Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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)acetaldehído (0,164 g, 0,314 mmol) en metanol (5,00 mL, 123 mmol) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió tetrahidroborato de sodio (0,0291g, 0,754 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió más tetrahidroborato de sodio (0,0143g, 0,377 mmol), y la mixtura de reacción se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% EtOAc en cloruro de metileno, para proporcionar el compuesto del título (0,0694 g, 45%). LC/MS: Rt = 1,65 min, ES<sup>+</sup> 494 (FA estándar).

Paso e: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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) etil-sulfamato.

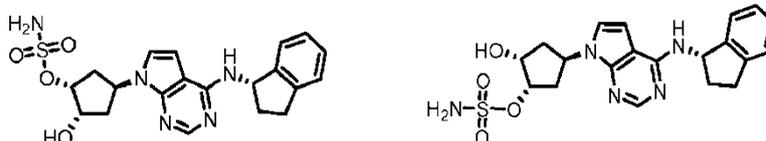
Se disolvió ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)ciclopentil) etanol (0,0694 g, 0,141 mmol) en acetoniitrilo (3,00 mL, 57,4 mmol) y cloruro de metileno (2,00 mL, 31,2 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (0,0589 mL, 0,422 mmol), y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió clorosulfonamida (2,00M en acetoniitrilo, 0,141 mL) y la solución se calentó inmediatamente a la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron cantidades adicionales de clorosulfonamida (2,00M en acetoniitrilo, 0,141mL) y trietilamina (0,0589mL, 0,422 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se extinguió con metanol y una solución 1: 1 de bicarbonato de sodio saturado y agua. La mixtura se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0 a 50% en cloruro de metileno, para dar el compuesto del título (0,0805 g, 55%). LC/MS: Rt = 1,70 min, ES<sup>+</sup> 573 (FA estándar).

Paso f: 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilaminol-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)-etil-sulfamato (Compuesto I-76).

Se disolvió 2-((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-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) etil-sulfamato (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 a 0 °C. Se añadió gota a gota hidrofuro de piridina (0,500 mL, 5,55 mmol). La solución se calentó a la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió hidrofuro de piridina (0,500 mL, 5,55 mmol). Después de dos horas, se añadió hidrofuro de piridina (0,500 mL, 5,55 mmol). La solución se agitó durante 24 h. La reacción se extinguió con adición gota a gota de bicarbonato de sodio saturado, y la mixtura se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 0 a 5% MeOH en EtOAc, para dar el compuesto del título (0,005 g, 0,01 mmol). <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 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: Rt = 1,25 min, ES<sup>+</sup> 458 (FA estándar).

- 5 **Ejemplo 70:** Mezcla de diastereoisómeros de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil-sulfamato y (1*R*,2*S*,4*S*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil-sulfamato (Compuestos I-77 e I-78)



10

Paso a: Ciclopent-3-en-1-il metanosulfonato

Se agitó 3-ciclopenteno-1-ol (0,500 g, 5,94 mmol) en DCM (95 mL). Se añadieron piridina (2,40 mL), *N,N*-dimetilaminopiridina (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 añadieron *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 una noche. La TLC indicó 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 proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (0,660 g, 68%).

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

Se destiló azeotrópicamente *N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (1,32 g, 5,29 mmol) con tolueno y se llevó a alto vacío durante 30 min. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (17,7 mL), seguida por carbonato de cesio (1,99 g, 6,10 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota ciclopent-3-en-1-il-metanosulfonato (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. Se enfrió la mezcla de reacción, se extinguió con salmuera y se diluyó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3×), se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de MeOH 0 a 5% en DCM seguido por EtOAc al 25 a 50% en hexanos, para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo claro (0,684 g, 53%). LC/MS: Rt = 1,38 min, ES<sup>+</sup> 317 (FA estándar).

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

Se agitó 7-Ciclopent-3-en-1-il-*N*-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0,312 g, 0,986 mmol) en alcohol *tert*-butílico (4,9 mL) y H<sub>2</sub>O (4,9 mL). Se añadió AD-mix- $\alpha$  (Sigma-Aldrich, 1,4 g), y la suspensión se agitó a rt durante una noche. La TLC indicó conversión completa. La reacción se extinguió 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 H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2×). La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,190 g, 55%).

- 45 Paso d: Mezcla de diastereoisómeros de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil-sulfamato y (1*R*,2*S*,4*S*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil-sulfamato (Compuestos I-77 e I-78)

(1*R*,2*S*,4*S*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol (0,080 g, 0,23 mmol) se destiló azeotrópicamente con tolueno y se disolvió luego en acetonitrilo anhidro (2,3 mL). Se añadió piridina (0,0369 mL, 0,458 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución 2*N* de clorosulfonamida en acetonitrilo (0,144 mL). La reacción se agitó durante 1 h, y se añadió luego más clorosulfonamida 2*N* en acetonitrilo (0,028 mL). Después de 30 min, se añadió más clorosulfonamida 2*N* en acetonitrilo (0,0342 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se extinguió con metanol, y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina utilizando DCM: AcCN: MeOH (50: 45: 5). Se cortó la banda relevante, se lavó con acetona, se filtró, y se concentró para dar una mezcla de diastereoisómeros como un sólido blanco. (11 mg, 11%). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 NMR,  $\delta$ ): 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: Rt = 1,16 min, ES<sup>+</sup> 430 (FA estándar).

55

Se prepararon también los compuestos adicionales siguientes de fórmula (I): [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-(1R,2R)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Compuesto I-79)

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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: Rt = 11,24 min,  $\text{ES}^+$  488 (FA de alta pureza).

10 [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-(4-[(1S,2S)-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metilsulfamato (Compuesto I-80)

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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: Rt = 11,24 min,  $\text{ES}^+$  488 (FA de alta pureza).

20 [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Compuesto I-81)

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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: Rt = 7,93 min,  $\text{ES}^+$  458 (AA de alta pureza).

30 [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-(4-[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Compuesto I-82)

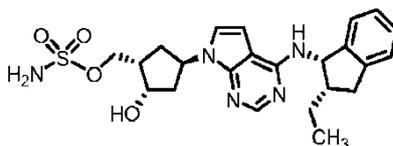
35  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 8,17 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 5H), 6,69 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,86 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,38 (dd,  $J = 9,7, 7,6$  Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J = 7,4, 9,7$  Hz, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,95-2,88 (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: Rt = 7,93 min,  $\text{ES}^+$  458 (AA de alta pureza).

40 [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-([(1R,2R)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Compuesto I-83)

45  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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: Rt = 8,36 min,  $\text{ES}^+$  472 (AA de alta pureza).

50 [(1R,2R,4S)-2-hidroxi-4-([(1S,2S)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Compuesto I-84)

55  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 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: Rt = 8,36 min,  $\text{ES}^+$  472 (AA de alta pureza).



60 [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([(1R,2S)-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato (Compuesto I-85)

65  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 8,17 (s, 1H), 7,25 (d,  $J = 7,4$ , 1H), 7,20 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,66 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (dd,  $J = 3,3, 7,0$  Hz, 1H), 4,20 (dd,  $J = 7,3, 9,7$  Hz, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 4H), 2,08-2,18 (m, 2H)ppm. LC/MS: Rt = 1,51 min,  $\text{ES}^+$  488 (AA estándar).

((1S,2S,4R)-4-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxiciclopentil)metil-sulfamato (Compuesto I-86)

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz,  $\delta$ ): 8,13 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 5H), 6,60 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H), 5,81 (t,  $J=7,69,15,4$  Hz, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 4,32 (dd,  $J=7,5, 9,6$  Hz, 1H), 4,13 (dd,  $J = 7,3, 9,6$  Hz, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H)ppm. LC/MS:  $R_t = 8,10$  min,  $E2^+$  458 (AA estándar).

10 **Ejemplo 69:** Preparación de las enzimas

Todos los números de acceso de proteínas proporcionados en esta memoria se refieren a la base de datos Entrez Protein mantenida por el National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

15 Generación de enzimas E1

20 Siguiendo las instrucciones del fabricante, se generaron baculovirus con el sistema Bac-to-Bac Expression (Invitrogen) para las proteínas siguientes: NAE $\alpha$  sin marcar (APPBP1; NP\_003896,1), NAE $\beta$  marcada con His en el terminal N (UBE1C; NP\_003959,3), SAE $\alpha$  sin marcar (SAE1; NP\_005491,1), SAE $\beta$  marcada con His en el terminal N (UBA2; NP\_005490,1), UAE murina marcada con His en el terminal N (UBE1X; NP\_033483). Se generaron complejos NAE $\alpha$ /His-NAE $\beta$  y SAE $\alpha$ /His-SAE $\beta$  por co-infección de células Sf9, que se recogieron después de 48 horas. Se generó His-mUAE por infección simple de células Sf9 y se recogió al cabo de 72 horas. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía de afinidad (agarosa Ni-NTA, Qiagen) utilizando tampones estándar.

25 Generación de enzimas E2

30 Se subclonaron Ubc12 (UBE2M; NP\_003960,1), Ubc9 (UBE2I; NP\_003336,1), y Ubc2 (UBE2A; NP\_003327,2) en pGEX (Pharmacia) y se expresaron en E.coli como proteínas de fusión marcadas con GST en el terminal N. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía de afinidad utilizando tampones estándar.

Generación de proteínas Ubl

35 Se subclonaron Nedd8 (NP\_006147), Sumo-1 (NP\_003343) y Ubiquitina (con codones optimizados) en pFLAG-2 (Sigma) y se expresaron en E.coli como proteínas de fusión marcadas con Flag en el terminal N. Las proteínas expresadas se purificaron por cromatografía convencional utilizando tampones estándar.

**Ejemplo 70:** Ensayos de Enzima E1.Ensayo HTRF de la Enzima Activadora de Nedd8 (NAE)

40 La reacción enzimática de NAE totalizaba 50  $\mu\text{L}$  y contenía HEPES 50 mM (pH 7,5), 0,05% BSA,  $\text{MgCl}_2$  5 mM, ATP 20  $\mu\text{M}$ , GSH 250  $\mu\text{M}$ , Ubc12-GST 0,01  $\mu\text{M}$ , Nedd8-Flag 0,075  $\mu\text{M}$  y enzima NAE humana recombinante 0,28 nM. La mixtura de la reacción enzimática, con y sin compuesto inhibidor, se incubó a 24°C durante 90 minutos en una placa de 384 pocillos antes de la terminación con 25  $\mu\text{L}$  de tampón Stop/Detection (HEPES 0,1M de pH 7,5, 0,05% Tween20, EDTA 20 mM, KF 410 mM, anticuerpo monoclonal M2 anti-FLAG marcado con criptato de europio 0,53 nM (CisBio International) y 8,125  $\mu\text{g/mL}$  de anticuerpo de cabra PHYCOLINK anti-GST aloficocianina (XL-APC) (Prozyme)). Después de incubación durante 3 horas a 24 °C, se realizó la cuantificación de FRET en el Analyst<sup>TM</sup> HT 96,384 (Molecular Devices).

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

Ensayo HTRF de la Enzima Activadora de Sumo (SAE)

60 La reacción enzimática de SAE se efectuó como se ha reseñado anteriormente para NAE excepto que Ubc12-GST y Nedd8-Flag se reemplazaron por Ubc9-GST 0,01  $\mu\text{M}$  y Sumo-Flag 0,125  $\mu\text{M}$  respectivamente, y la concentración de ATP era 0,5  $\mu\text{M}$ . La fuente de enzima era SAE humana recombinante (0,11 nM).

Ensayo HTRF de la Enzima Activadora de Ubiquitina (UAE)

La reacción enzimática de UAE se efectuó como se ha reseñado anteriormente para NAE excepto que Ubc12-GST y Nedd8-Flag se reemplazaron por Ubc2-GST 0,005  $\mu\text{M}$  y Ubiquitina-Flag 0,125  $\mu\text{M}$  respectivamente, y la concentración de ATP era 0,1  $\mu\text{M}$ . La fuente de enzima era UAE humana recombinante (0,3 nM).

#### 5 **Ejemplo 71:** Ensayos de Células

Compuestos seleccionados de la fórmula (I) se testaron en ensayos de células:

##### Ensayo Anti-Proliferación (WST)

10 Calu-6 (2400/pocillo)u otras células tumorales en 80  $\mu\text{L}$  de medio de cultivo de células apropiado (MEM para Calu6, Invitrogen)suplementado con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen) se sembraron en los pocillos de una placa de cultivo de células de 96 pocillos y se incubaron durante 24 horas en una incubadora de cultivo de tejidos. Se añadieron los compuestos inhibidores en 20  $\mu\text{L}$  de medio de cultivo a los pocillos y las placas se incubaron durante 15 72 horas a 37 °C. Se añadió una concentración final de 10% de reactivo WST-1 (Roche)a cada pocillo y se incubó durante 3,5 horas (para Calu6)a 37°C. La densidad óptica para cada pocillo se leyó a 450nm utilizando un espectrofotómetro (Molecular Devices). La inhibición porcentual se calculó utilizando los valores de un control de DMSO ajustado para viabilidad 100%.

##### Ensayo Anti-Proliferación (ATPLite)

20 Calu-6 (1500células/pocillo)u otras células tumorales se sembraron en 72  $\mu\text{L}$  de medio de cultivo de células apropiado (MEM para Calu6, Invitrogen)suplementado con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen) en los pocillos de una placa de cultivo de células de 384 pocillos recubierta con Poli-D-Lisina. Se añadieron los compuestos 25 inhibidores en 8  $\mu\text{L}$  de DMSO/PBS al 10% a los pocillos y las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Se aspiró el medio de cultivo de las células, dejando 25  $\mu\text{L}$  en cada pocillo. Se añadieron a cada pocillo 25  $\mu\text{L}$  de reactivo ATPLite 1step™ (Perkin-Elmer). Se leyó la luminiscencia para cada pocillo utilizando el dispositivo LeadSeeker Microplate Reader (Molecular Devices). La inhibición porcentual se calculó utilizando los valores de un control de DMSO ajustado para viabilidad 100%.

#### 30 **Ejemplo 72:** Ensayos *in vivo*

Compuestos seleccionados de formula (I) se testaron en ensayos *in vivo*.

##### Modelo de Eficacia Tumoral *in vivo*

35 Calu6 (5 x10<sup>6</sup> células), HCT116 (2 x10<sup>6</sup> células)u otras células tumorales en 100  $\mu\text{L}$  de solución salina tamponada con fosfato se inyectaron asépticamente en el espacio subcutáneo en el flanco dorsal derecho de ratones atímicos Ncr hembra (edad 5-8 semanas, Charles River)utilizando una aguja de calibre 26. Comenzando el día 7 después de 40 la inoculación, se midieron los tumores dos veces por semana utilizando un calibrador de nonius. Los volúmenes de tumor se calcularon utilizando procedimientos estándar (0,5 x (longitud x anchura<sup>2</sup>)). Cuando los tumores alcanzaron un volumen de aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>, los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos y se inyectaron por vía intravenosa en la vena de la cola con el compuesto inhibidor (100  $\mu\text{L}$ ) en dosis y protocolos diversos. Alternativamente, el compuesto inhibidor puede administrarse a ratones por inyección intraperitoneal o subcutánea o 45 por administración oral. Todos los grupos de control recibieron únicamente vehículo. Se midieron el tamaño del tumor y el peso corporal dos veces por semana y el estudio se dio por terminado cuando los tumores de control alcanzaron aproximadamente 2000 mm<sup>3</sup>.

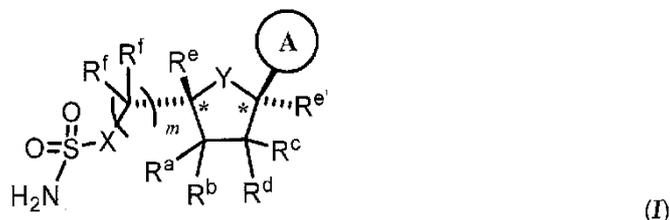
50 La bibliografía de patentes y científica a que se hace referencia en esta memoria establece el conocimiento que está disponible para quienes tienen experiencia en la técnica. A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención. En caso de inconsistencias, prevalecerá la presente descripción, con inclusión de las definiciones.

55 Si bien se han descrito varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos proporcionados pueden modificarse para expresar otras realizaciones, que utilicen los compuestos y métodos de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

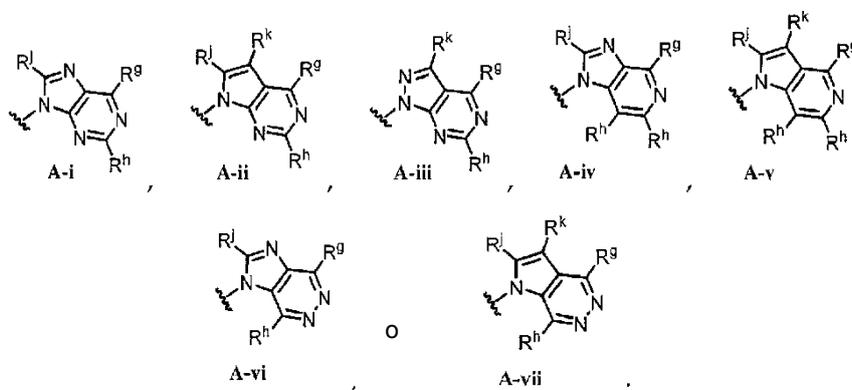
5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica relativa; el Anillo **A** es:

10



15

20

en donde un átomo de nitrógeno de anillo en el Anillo **A** está oxidado opcionalmente

X es -CH<sub>2</sub>-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -NH-, u -O-;

Y es -O-, -S-, o -C(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>)-;

25

R<sup>a</sup> es hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>; o R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> forman juntos un enlace;

R<sup>b</sup> es hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

R<sup>c</sup> es hidrógeno, fluoro o -OR<sup>5</sup>; o R<sup>c</sup> y R<sup>a</sup> forman juntos un enlace;

R<sup>d</sup> es hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

R<sup>e</sup> es hidrógeno, o C<sub>1-4</sub> alifático;

30

R<sup>e'</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;

cada R<sup>f</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;

R<sup>g</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub> alifático, C<sub>1-6</sub> fluoroalifático, halo, -R<sup>1g</sup>, -R<sup>2g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>2g</sup>, -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, o -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>2g</sup>;

35

T<sup>1</sup> es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileo sustituida con 0-2 R<sup>3a</sup> o R<sup>3b</sup> seleccionados independientemente, en donde la cadena alquileo está interrumpida opcionalmente por -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C=C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -C(NR<sup>4</sup>)=N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-O-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-O-, y en donde T<sup>1</sup> o una porción del mismo forma parte opcionalmente de un anillo de 3-7 miembros;

40

V<sup>1</sup> es -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(O)-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)CO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)-, -CO<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-O-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-, -C(NR<sup>4</sup>)=N(R<sup>4</sup>)-, -C(=NR<sup>4</sup>)-O-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-O-;

45

cada R<sup>1g</sup> es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático opcionalmente sustituido;

cada R<sup>2g</sup> es independientemente -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-, -C≡C-R<sup>5</sup>-, -OR<sup>5</sup>-, -SR<sup>6</sup>-, -S(O)R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>-, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -O-C(O)R<sup>5</sup>-, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)R<sup>5</sup>-, -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, o -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>;

50

cada R<sup>3a</sup> es independientemente -F-, -OH-, -O(C<sub>1-4</sub> alquilo)-, -CN-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)(C<sub>1-4</sub> alquilo)-, -CO<sub>2</sub>H-, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> alquilo)-, -C(O)NH<sub>2</sub>-, y -C(O)NH(C<sub>1-4</sub> alquilo)-;

cada  $R^{3b}$  es independientemente un  $C_{1-3}$  alifático sustituido opcionalmente con  $R^{3a}$  o  $R^7$ , o dos sustituyentes  $R^{3b}$  en el mismo átomo de carbono, considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalifático de 3 a 6 miembros;

cada  $R^7$  es independientemente un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

$R^j$  es hidrógeno,  $-OR^5$ ,  $-SR^6$ ,  $-N(R^4)_2$ , o un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

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

$R^m$  es hidrógeno, fluoro,  $-N(R^4)_2$ , o un grupo  $C_{1-4}$  alifático opcionalmente sustituido;

10  $R^n$  es hidrógeno, fluoro, o un grupo  $C_{1-4}$  alifático opcionalmente sustituido; o

$R^m$  y  $R^n$  forman juntos  $=O$  o  $=C(R^5)_2$ ;

cada  $R^4$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos  $R^4$  en el mismo átomo de nitrógeno, considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del

15 átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo que son independientemente N, O, o S;

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

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

$m$  es 1, 2, o 3;

20 en donde:

en cada cita de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado uno o más sustituyentes que son independientemente halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^*)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^6$ ,  $-O-CO_2R^6$ ,  $-OC(O)N(R^*)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^*)-N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^6$ ,  $-NR^+SO_2N(R^*)_2$ ,  $-P(O)(R^*)_2$ ,  $-P(O)(OR^*)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , o  $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$ ;

en cada cita de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si se encuentran en un átomo de carbono insaturado, de halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^*)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^6$ ,  $-O-CO_2R^6$ ,  $-OC(O)N(R^*)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^*)-N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^6$ ,  $-NR^+SO_2N(R^*)_2$ ,  $-P(O)(R^*)_2$ ,  $-P(O)(OR^*)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , y  $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$ , y, si se encuentran en un átomo de nitrógeno sustituible, de  $-R^*$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^*$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-C(=S)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^*)_2$ , y  $-NR^+SO_2R^6$ ;

en cada cita de heterociclilo opcionalmente sustituido, el grupo heterociclilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si se encuentran en un átomo de carbono saturado, de halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^*)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^6$ ,  $-O-CO_2R^6$ ,  $-OC(O)N(R^*)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^*)-N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^6$ ,  $-NR^+SO_2N(R^*)_2$ ,  $-P(O)(R^*)_2$ ,  $-P(O)(OR^*)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , y  $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=C(R^*)_2$ ,  $=N-N(R^*)_2$ ,  $=N-OR^*$ ,  $=N-NHC(O)R^*$ ,  $=N-NHCO_2R^6$ ,  $=N-NHSO_2R^6$ , y  $=N-R^*$ , y, si se encuentran en un átomo de nitrógeno sustituible, de  $-R^*$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^*$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-C(=S)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^*)_2$ , y  $-NR^+SO_2R^6$ ;

en cada cita de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, que son halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(O)R^6$ ,  $-SO_2R^6$ ,  $-SO_2N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^*)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^6$ ,  $-O-CO_2R^6$ ,  $-OC(O)N(R^*)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^6$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^*)-N(R^*)_2$ ,  $-N(R^*)C(=NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^6$ ,  $-NR^+SO_2N(R^*)_2$ ,  $-P(O)(R^*)_2$ ,  $-P(O)(OR^*)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , y  $-P(O)(NR^+)-N(R^*)_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=C(R^*)_2$ ,  $=N-N(R^*)_2$ ,  $=N-OR^*$ ,  $=N-NHC(O)R^*$ ,  $=N-NHCO_2R^6$ ,  $=N-NHSO_2R^6$ , o  $=N-R^*$ ;

cada aparición de  $R^6$  es independientemente un grupo alifático o arilo;

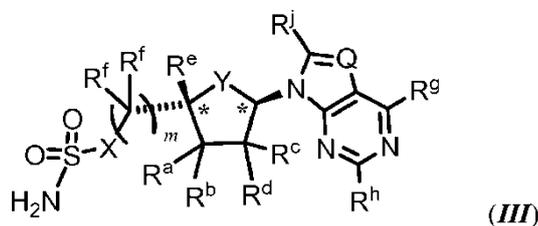
cada aparición de  $R^+$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o dos  $R^+$  en el mismo átomo de nitrógeno, considerados con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos de anillo que son N, O, o S; y

cada aparición de  $R^*$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; y un "cicloalifático" incluye un grupo cicloalifático condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; un "arilo" incluye un grupo arilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; un "heterociclilo" incluye un grupo heterociclilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; y un "heteroarilo" incluye un grupo heteroarilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** uno o más de los rasgos siguientes:

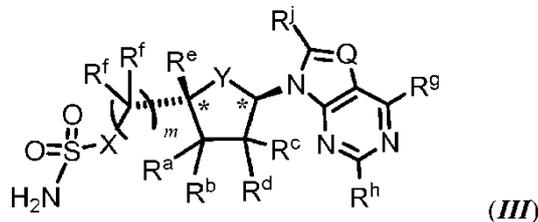
- (a) X es -O-;  
 (b) Y es -O- o -CH<sub>2</sub>-;  
 (c) R<sup>a</sup> es -OH;  
 (d) R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, o C<sub>1-4</sub> alifático;  
 (e) R<sup>c</sup> es hidrógeno, fluoro, o -OR<sup>5</sup>;  
 (f) R<sup>e</sup> y R<sup>e'</sup> son cada uno hidrógeno;  
 (g) cada R<sup>f</sup> es hidrógeno;  
 (h) cada R<sup>h</sup> es hidrógeno;  
 (i) R<sup>l</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;  
 (j) R<sup>k</sup> es hidrógeno, halo, o C<sub>1-4</sub> alifático;  
 (k) m es 1; y  
 (l) las configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado por** la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Q es =N- o =C(R<sup>k</sup>)-.

4. Un compuesto **caracterizado por** la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica relativa;  
 Q es =N- o =C(R<sup>k</sup>)-;  
 X es -CH<sub>2</sub>-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -NH-, u -O-;  
 Y es -O-, -S-, o -C(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>)-;  
 R<sup>a</sup> es hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>; o R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> forman juntos un enlace;  
 R<sup>b</sup> es hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;  
 R<sup>c</sup> es hidrógeno, fluoro o -OR<sup>5</sup>; o R<sup>c</sup> y R<sup>a</sup> forman juntos un enlace;  
 R<sup>d</sup> es hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;  
 R<sup>e</sup> es hidrógeno, o C<sub>1-4</sub> alifático;  
 cada R<sup>f</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;  
 R<sup>g</sup> es -V<sup>1</sup>-T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, -V<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, -T<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>, o -T<sup>1</sup>-V<sup>1</sup>-R<sup>1g</sup>;  
 V<sup>1</sup> es -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)-, -C≡C-, -O-, -S-, o -N(R<sup>4</sup>)-;  
 T<sup>1</sup> es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileo sustituida con uno o dos grupos que son independientemente fluoro o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;  
 R<sup>1g</sup> es un grupo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalifático mono- o bicíclico opcionalmente sustituido;  
 cada R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>6</sup>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>i</sup> es hidrógeno, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>k</sup> es hidrógeno, halo, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>m</sup> es hidrógeno, fluoro, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;  
 R<sup>n</sup> es hidrógeno, fluoro, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido; o  
 R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> forman juntos =O o =C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

cada  $R^4$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

o dos  $R^4$  en el mismo átomo de nitrógeno, considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo que son independientemente N, O, o S;

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

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

$m$  es 1, 2, o 3;

en donde:

en cada cita de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado uno o más sustituyentes que son independientemente halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ ,  $-\text{OR}^*$ ,  $-\text{SR}^\circ$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ , o  $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ;

en cada cita de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si se encuentran en un átomo de carbono insaturado, de halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ ,  $-\text{OR}^*$ ,  $-\text{SR}^\circ$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ , y, si se encuentran en un átomo de nitrógeno sustituible, de  $-\text{R}^*$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ , y  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^*$ ;

en cada cita de heterociclilo opcionalmente sustituido, el grupo heterociclilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si se encuentran en un átomo de carbono saturado, de halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ ,  $-\text{OR}^*$ ,  $-\text{SR}^\circ$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $=\text{N}-\text{OR}^*$ ,  $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ ,  $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$ , y  $=\text{N}-\text{R}^*$ , y, si se encuentran en un átomo de nitrógeno sustituible, de  $-\text{R}^*$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ , y  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^*$ ;

en cada cita de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, que son halo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ ,  $-\text{OR}^*$ ,  $-\text{SR}^\circ$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ ,  $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ , y  $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ ,  $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ,  $=\text{N}-\text{OR}^*$ ,  $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ ,  $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ ,  $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$ , o  $=\text{N}-\text{R}^*$ ;

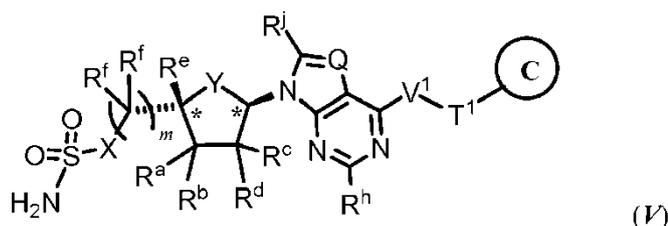
cada aparición de  $\text{R}^\circ$  es independientemente un grupo alifático o arilo;

cada aparición de  $\text{R}^+$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo, o dos  $\text{R}^+$  en el mismo átomo de nitrógeno, considerados con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos de anillo que son N, O, o S; y

cada aparición de  $\text{R}^*$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo; y

un "cicloalifático" incluye un grupo cicloalifático condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; un "arilo" incluye un grupo arilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; un "heterociclilo" incluye un grupo heterocíclico condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; y un "heteroarilo" incluye un grupo heteroarilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S.

5. Un compuesto **caracterizado por** la fórmula (V):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica relativa;

Q es = N- o = C (R<sup>k</sup>);

X es -CH<sub>2</sub>-, -CHF-, -CF<sub>2</sub>-, -NH-, u -O-;

Y es -O-, -S-, o -C(R<sup>m</sup>)(R<sup>n</sup>)-;

10 R<sup>a</sup> es hidrógeno, fluoro, -OH, -OCH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>; o R<sup>a</sup> y R<sup>c</sup> forman juntos un enlace;

R<sup>b</sup> es hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

R<sup>c</sup> es hidrógeno, fluoro o -OR<sup>5</sup>; o R<sup>c</sup> y R<sup>a</sup> forman juntos un enlace;

R<sup>d</sup> es hidrógeno, fluoro, C<sub>1-4</sub> alifático, o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

R<sup>e</sup> es hidrógeno, o C<sub>1-4</sub> alifático;

15 cada R<sup>i</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;

cada R<sup>h</sup> es independientemente hidrógeno, halo, -CN-, -OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>6</sup>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;

R<sup>j</sup> es hidrógeno, -OR<sup>5</sup>, -SR<sup>6</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R<sup>m</sup> es hidrógeno, fluoro, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido;

R<sup>n</sup> es hidrógeno, fluoro, o un grupo C<sub>1-4</sub> alifático opcionalmente sustituido; o

R<sup>m</sup> y R<sup>n</sup> forman juntos =O o =C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

25 o dos R<sup>4</sup> en el mismo átomo de nitrógeno, considerados junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo que son independientemente N, O, o S;

cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>6</sup> es independientemente un grupo alifático, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 m es 1, 2, o 3;

V<sup>1</sup> es -N(R<sup>8</sup>)-, -O-, o -S-;

R<sup>8</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático;

T<sup>1</sup> es una cadena C<sub>1-6</sub> alquileo sustituida con uno o dos grupos que son independientemente fluoro o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático;

35 el Anillo C es un anillo heterociclilo o cicloalifático de 3 a 8 miembros, o un anillo arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cualquiera de cuyos anillos está sustituido con 0-2 R<sup>0</sup> y 0-2 R<sup>80</sup>;

cada R<sup>0</sup> es independientemente halo, -NO<sub>2</sub>-, -CN-, -C(R<sup>5</sup>)=C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-, -C≡C-R<sup>5</sup>-, -OR<sup>5</sup>-, -SR<sup>6</sup>-, -S(O)R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>-, -NR<sup>4</sup>C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-R<sup>6</sup>-, -NR<sup>4</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -O-C(O)R<sup>5</sup>-, -OCO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -OC(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, C(O)R<sup>5</sup>-, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(O)N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-C(O)R<sup>5</sup>-, C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(=NR<sup>4</sup>)-N(R<sup>4</sup>)-OR<sup>5</sup>-, -C(R<sup>6</sup>)=N-OR<sup>5</sup>-, o un grupo alifático opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heterociclilo, o heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos R<sup>0</sup> en el mismo átomo de carbono de un anillo saturado, considerados junto con el átomo de carbono, forman un anillo espirocíclico cicloalifático o heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido; o dos R<sup>0</sup> adyacentes, considerados junto con los átomos de anillo intermedios, forman un anillo aromático o no aromático de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-3 heteroátomos de anillo seleccionados del grupo constituido por O, N, y S;

45 cada R<sup>80</sup> es independientemente C<sub>1-4</sub> alifático, C<sub>1-4</sub> fluoroalifático, halo, -OR<sup>5x</sup>-, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), o un C<sub>1-4</sub> alifático o C<sub>1-4</sub> fluoroalifático sustituido opcionalmente con -OR<sup>5x</sup>-, -N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>), -CO<sub>2</sub>R<sup>5x</sup>-, o -C(O)N(R<sup>4x</sup>)(R<sup>4y</sup>); y

R<sup>4x</sup> es hidrógeno es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> fluoroalquilo, o C<sub>6-10</sub> ar(C<sub>1-4</sub>)alquilo, cuya porción arilo puede estar sustituida opcionalmente;

50 R<sup>4y</sup> es hidrógeno, C<sub>1-4</sub> alquilo, C<sub>1-4</sub> fluoroalquilo, C<sub>6-10</sub> ar(C<sub>1-4</sub>)alquilo, cuya porción arilo puede estar sustituida opcionalmente, o un anillo arilo, heteroarilo, o heterociclilo de 5 ó 6 miembros sustituido opcionalmente; o

55

$R^{4x}$  y  $R^{4y}$ , considerados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que tiene, además del átomo de nitrógeno, 0-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O, y S; y cada  $R^{5x}$  es independientemente hidrógeno,  $C_{1-4}$  alquilo,  $C_{1-4}$  fluoroalquilo, o un  $C_{6-10}$  arilo o  $C_{5-10}$  ar( $C_{1-4}$ )alquilo sustituido opcionalmente; y

en donde:

en cada cita de arilo opcionalmente sustituido, el grupo arilo, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono insaturado uno o más sustituyentes que son independientemente halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^*$ ,  $-S(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^*$ ,  $-O-CO_2R^*$ ,  $-OC(O)N(R^+)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^*$ ,  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ ,  $-P(O)(R^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^+)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , o  $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ ;

en cada cita de heteroarilo opcionalmente sustituido, el grupo heteroarilo, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si se encuentran en un átomo de carbono insaturado, de halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^*$ ,  $-S(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^*$ ,  $-O-CO_2R^*$ ,  $-OC(O)N(R^+)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^*$ ,  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ ,  $-P(O)(R^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^+)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , o  $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ , y, si se encuentran en un átomo de nitrógeno sustituible, de  $-R^*$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$ , o  $-NR^+SO_2R^*$ ;

en cada cita de heterocíclico opcionalmente sustituido, el grupo heterocíclico, cuando está sustituido, contiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, si se encuentran en un átomo de carbono saturado, de halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^*$ ,  $-S(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^*$ ,  $-O-CO_2R^*$ ,  $-OC(O)N(R^+)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^*$ ,  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ ,  $-P(O)(R^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^+)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , y  $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=C(R^*)_2$ ,  $=N-N(R^+)_2$ ,  $=N-OR^*$ ,  $=N-NHC(O)R^*$ ,  $=N-NHCO_2R^*$ ,  $=N-NHSO_2R^*$ , o  $=N-R^*$ , y, si se encuentran en un átomo de nitrógeno sustituible, de  $-R^*$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-C(=S)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NH)-N(R^+)_2$ , o  $-NR^+SO_2R^*$ ;

en cada cita de alifático opcionalmente sustituido, el grupo alifático, cuando está sustituido, contiene en un átomo de carbono saturado uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, que son halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-R^*$ ,  $-C(R^*)=C(R^*)_2$ ,  $-C\equiv C-R^*$ ,  $-OR^*$ ,  $-SR^*$ ,  $-S(O)R^*$ ,  $-SO_2R^*$ ,  $-SO_2N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+C(O)R^*$ ,  $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ ,  $-NR^+CO_2R^*$ ,  $-O-CO_2R^*$ ,  $-OC(O)N(R^+)_2$ ,  $-O-C(O)R^*$ ,  $-CO_2R^*$ ,  $-C(O)-C(O)R^*$ ,  $-C(O)R^*$ ,  $-C(O)N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-C(=NR^+)-OR^*$ ,  $-N(R^+)-N(R^+)_2$ ,  $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $-NR^+SO_2R^*$ ,  $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ ,  $-P(O)(R^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^+)_2$ ,  $-O-P(O)-OR^*$ , y  $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $=C(R^*)_2$ ,  $=N-N(R^+)_2$ ,  $=N-OR^*$ ,  $=N-NHC(O)R^*$ ,  $=N-NHCO_2R^*$ ,  $=N-NHSO_2R^*$ , o  $=N-R^*$ ;

cada aparición de  $R^*$  es independientemente un grupo alifático o arilo;

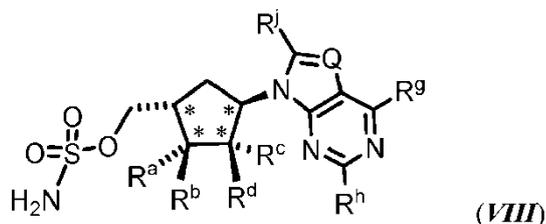
cada aparición de  $R^+$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico, o dos  $R^+$  en el mismo átomo de nitrógeno, considerados con el átomo de nitrógeno, forman un anillo aromático o no aromático de 5 a 8 miembros que tiene, además del átomo de nitrógeno, cero a dos heteroátomos de anillo que son N, O, o S; y

cada aparición de  $R^*$  es independientemente hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, o heterocíclico; y

un "cicloalifático" incluye un grupo cicloalifático condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o un anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; un "arilo" incluye un grupo arilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; un "heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 3 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S; y un "heteroarilo" incluye un grupo heteroarilo condensado con un anillo aromático de 5 a 6 miembros o anillo no aromático de 4 a 8 miembros que tiene 0-3 heteroátomos que son O, N o S.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el cual el Anillo **C** es un Anillo  $C_{3-6}$  cicloalifático, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tetrahidropirimidinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-2  $R^{60}$  y 0-2  $R^{60}$ .

7. El compuesto de la reivindicación 3, **caracterizado por** la fórmula (VIII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde las configuraciones estereoquímicas representadas en las posiciones marcadas con asterisco indican estereoquímica absoluta.

5

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual:

10

- X es -O-;
- Y es -O- o -CH<sub>2</sub>-;
- R<sup>a</sup> es -OH;
- R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> son cada uno hidrógeno;
- R<sup>c</sup> es hidrógeno o -OH;
- R<sup>e</sup> es hidrógeno;
- R<sup>f</sup> es hidrógeno;
- R<sup>h</sup> es hidrógeno;
- R<sup>j</sup> es hidrógeno o C<sub>1-4</sub> alifático; y
- m es 1.

15

9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:

	<b>Nombre Químico</b>
<b>I-1</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-3</b>	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
<b>I-4</b>	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1S)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
<b>I-5</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-7</b>	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-{[(1R)-1-feniletíl]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
<b>I-9</b>	{(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato
<b>I-10</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[bencil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-15</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-difluorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-16</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-18</b>	[(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
<b>I-19</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-22</b>	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-23</b>	((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-clorobencil)amino]-9H-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-24</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-diclorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-25</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-26</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-28</b>	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-[4-(2-feniletíl)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metil-sulfamato
<b>I-29</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-31</b>	{(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilamino)-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato
<b>I-32</b>	{(1S,2S,4R)-4-[4-(bencilulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato

	Nombre Químico
I-34	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)oxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-38	((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1-naphthilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-40	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-ciclopentil}metil-sulfamato
I-41	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-43	((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(2-metoxibencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-44	[(1S,2S,4R)-4-(5-ethnil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-45	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-46	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-48	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-cloro-2-metilbencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-49	{(1S,2S,4R)-4-{4-(bencilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil}metil-sulfamato
I-50	{(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-(2-metil-2-fenilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil}metil-sulfamato
I-51	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-clorobencil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-53	{(1S,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil}metil-sulfamato
I-57	{(2S,3S,5R)-5-[6-(bencilamino)-9H-purin-9-il]-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il}metil-sulfamato

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de reivindicación 1, seleccionado de:

5

	Nombre Químico
I-61	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-62	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metilsulfamato
I-63	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-64	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-66	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-67	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-5-fluoro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-70	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2S)-2-ethoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-71	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-72	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-methoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-74	N-[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil]sulfamida

	Nombre Químico
I-76	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)-etil-sulfamato
I-81	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-82	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-ciclopentil]metil-sulfamato
I-83	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1R,2R)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-84	[(1S,2S,4R)-4-(4-[(1S,2S)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-85	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2S)-2-methoxi-1,2,3,4-tetrahidronaphthalen-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-86	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-methoxiciclopentil)-metil-sulfamato

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

11. El compuesto de la reivindicación 5, seleccionado de:

5

	Nombre Químico
I-2	[(1S,2S,4R)-4-(4-[[2-(difluoromethoxi)bencil]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-8	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[[4-(trifluorometil)bencil]amino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-42	[(1S,2S,4R)-4-(4-[[4-cloro-2-(trifluorometil)bencil]amino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-47	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[[2-(trifluorometil)bencil]amino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-79	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1R,2R)-2-(methoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato
I-80	[(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-(4-[(1S,2S)-2-(methoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil-sulfamato

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto seleccionado de:

10

	Nombre Químico
I-73	(E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) etilensulfonamida
I-75	N-(((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil)-N-metilsulfamida
I-77	(1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil-sulfamato
I-78	(1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil-sulfamato

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, formulado

15

opcionalmente para administración a un paciente humano.

14. Un método *in vitro* de disminución de la actividad de una enzima E1 en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento del cáncer.

16. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 15, en el cual el cáncer es un tumor sólido.

17. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 16, en el cual el tumor sólido es cáncer de páncreas; cáncer de vejiga; cáncer de mama, con inclusión de cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, con inclusión de cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, con inclusión de, v.g. carcinoma metastásico de las células renales; cáncer hepatocelular; cáncer cervical; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, con inclusión, v.g., de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, melanoma; cáncer neuroendocrino, con inclusión de tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, con inclusión, v.g., de glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme de los adultos, y astrocitoma anaplástico de los adultos; cáncer de huesos; o sarcoma de tejido blando.

18. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 17, en el cual el compuesto se selecciona de:

	Nombre Químico
I-6	((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)metil-sulfamato
I-11	((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-12	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihidro-2H-chromen-4-ilamino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-13	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metilsulfamato
I-14	[(1S,2S,4R)-4-(4-[[1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-17	((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)metil-sulfamato
I-20	((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)metil-sulfamato
I-21	[(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]metil-sulfamato
I-27	[(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]metil-sulfamato
I-30	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxi-2-metilciclopentil)metil-sulfamato
I-33	[(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]metil-sulfamato
I-35	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil-sulfamato
I-36	[(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]metil-sulfamato
I-37	((1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaphthalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil-sulfamato
I-39	[(1S,2S,4R)-4-(4-anilino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil-sulfamato
I-52	[(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]metil-sulfamato
I-54	[(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]metil-sulfamato

<b>I-55</b>	((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i> ]-pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil-sulfamato
<b>I-56</b>	N-[[[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-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]sulfamida
<b>I-58</b>	N-[[[(2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-ilamino]-7 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>d</i> ]pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
<b>I-59</b>	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-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)etanosulfonamida
<b>I-60</b>	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-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-1-metilciclopentil)metil-sulfamato
<b>I-69</b>	[(1S,2S,4R)-4-(5-fluoro-4-[(1R,2S)-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]metil-sulfamato

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 15, en el cual el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, o un cáncer hematológico.
20. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 19, en el cual el cáncer es un cáncer hematológico que es leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos.
21. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en el tratamiento de un trastorno de respuesta inmune o trastorno de proliferación de células vasculares.
22. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 16, en el cual el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, o cáncer de páncreas.
23. El compuesto para uso conforme a la reivindicación 18, en el cual el cáncer es cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, o cáncer de páncreas.
24. La composición de la reivindicación 13, 14 ó 15 para uso en el tratamiento del cáncer.
25. La composición para uso de la reivindicación 24, en la cual el cáncer es un tumor sólido.
26. La composición para uso de la reivindicación 25, en la cual el cáncer es cáncer de páncreas; cáncer de vejiga; cáncer colorrectal; cáncer de mama, con inclusión de cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, con inclusión de cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; renal cáncer, con inclusión, v.g., de carcinoma metastásico de las células renales; cáncer hepatocelular; cáncer de pulmón, con inclusión, v.g., de cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma bronquioloalveolar, y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, con inclusión, v.g., de cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, con inclusión, v.g., de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; melanoma; cáncer neuroendocrino, con inclusión de tumores neuroendocrinos metastásicos; tumores cerebrales, con inclusión, v.g., de glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme de los adultos, y astrocitoma anaplástico de los adultos; cáncer de huesos; o sarcoma de tejido blando.
27. La composición para uso de la reivindicación 26, en la cual el cáncer es cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, o cáncer de páncreas.
28. La composición para uso de la reivindicación 24, en la cual el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, o un cáncer hematológico.
29. La composición para uso de la reivindicación 28, en la cual el cáncer es un cáncer hematológico que es leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos.