

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 150**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2013 E 16205139 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2019 EP 3173413**

54 Título: **Inhibidores de pirazolopirimidinilo de la enzima activadora de ubiquitina**

30 Prioridad:

17.02.2012 US 201261600070 P

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

29.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AFROZE, ROUSHAN;
BHARATHAN, INDU T.;
CIAVARRI, JEFFREY P.;
FLEMING, PAUL E.;
GAULIN, JEFFREY L.;
GIRARD, MARIO;
LANGSTON, STEVEN P.;
SOUCY, FRANCOIS R.;
WONG, TZU-TSHIN y
YE, YINGCHUN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 739 150 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 pirazolopirimidinilo de la enzima activadora de ubiquitina

5 Antecedentes

La ubiquitina es una proteína pequeña de 76 aminoácidos que es el miembro fundador de una familia de modificadores postraduccionales conocidos como las proteínas tipo ubiquitina (Ubls). La Ubls juegan un papel clave en el control de muchos procesos biológicos incluyendo la división celular, la señalización celular y la respuesta inmune. Las Ubls son proteínas pequeñas que están covalentemente unidas a una lisina sobre una proteína diana por un enlace de isopéptido con una glicina C-terminal de la Ubl. La molécula de Ubl altera la superficie molecular de la proteína diana y puede afectar tales propiedades como las interacciones proteína-proteína, la actividad enzimática, la estabilidad y la localización celular de la diana.

Hay 8 enzimas activadoras de Ubl humanas conocidas (conocidas como E1s) (Schulman, B.A., and J.W. Harper, 2009, "Ubiquitin-like protein activation by E1 enzymes: the apex for downstream signalling pathways", *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10:319-331). La ubiquitina y otras ubls están activadas por una enzima E1 específica que cataliza la formación de un intermediario de acil-adenilato con la glicina C-terminal de la ubl. La molécula de ubl activada, a continuación, se transfiere al resto de cisteína catalítica dentro de la enzima E1 por la formación de un enlace tioéster intermediario. El intermediario de ubl E1 y la E2 interactúan, dando como resultado un intercambio de tioéster en donde la ubl se transfiere al sitio activo de cisteína de la E2. A continuación, la ubl se conjuga con la proteína diana, o bien directamente o junto con una ligasa E3, a través de la formación de enlace isopéptido con el grupo amino de una cadena lateral de lisina en la proteína diana. Las células eucariotas poseen ~35 enzimas ubiquitina E2 y >500 enzimas ubiquitina E3. Las enzimas E3 son los factores de especificidad de la ruta de la ubiquitina que median la fijación selectiva como diana de las proteínas de sustrato celular específicas (Deshaies, R.J., and C.A. Joazeiro, 2009, "RING domain E3 ubiquitin ligases", *Annu. Rev. Biochem.* 78:399-434; Lipkowitz, S., and A.M. Weissman, 2011, "RINGS of Good and evil: RING finger ubiquitin ligases at the crossroads of tumour suppression and oncogenesis", *Nat. Rev. Cancer* 11:629-643; Rotin, D., and S. Kumar, 2009, "Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases", *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 10:398-409).

Se han identificado dos enzimas E1 para ubiquitina, UAE (enzima activadora de ubiquitina) y UBA6 (Jin, J., y col., 2007, "Dual E1 activation systems for ubiquitin differentially regulate E2 enzyme charging", *Nature* 447:1.135-1.138). UAE es la E1 responsable de la mayoría del flujo de ubiquitina dentro de la célula. UAE es capaz de cargar cada una de las aproximadamente ~35 enzimas E2 con la excepción de Ube1, la cual es la única E2 conocida que funciona exclusivamente con UBA6 (Jin y col., 2007). La inhibición de UAE es suficiente para afectar drásticamente la gran mayoría de los procesos celulares dependientes de ubiquitina (Ciechanover, A., y col., 1984, "Ubiquitin dependence of selective protein degradation demonstrated in the mammalian cell cycle mutant ts85", *Cell* 37:57-66; Finley, D., A. y col., 1984, "Thermolability of ubiquitin-activating enzyme from the mammalian cell cycle mutant ts85", *Cell* 37:43-55).

Las señales celulares generadas por ubiquitina son diversas. La ubiquitina se puede unir a sustratos como una entidad única o como polímeros de poliubiquitina generados por enlaces de isopéptido entre el terminal C de una ubiquitina y una de las muchas lisinas sobre una segunda ubiquitina. Estas modificaciones variadas se traducen en una diversidad de señales celulares. Por ejemplo, conjugación de una cadena de poliubiquitina ligada a lisina 48 a una proteína sustrato está asociada predominantemente con la fijación como diana (*targeting*) de la proteína para eliminación por la 26S proteasoma. Una modificación de ubiquitina única, o monoubiquitinación, generalmente afecta a la localización y/o función de la proteína. Por ejemplo, la monoubiquitinación modula la función de las Histonas 2a y 2b (Chandrasekharan, M.B., y col., 2010, "Histone H2B ubiquitination and beyond: Regulation of nucleosome stability, chromatin dynamics and the trans-histone H3 methylation", *Epigenetics* 5:460-468), controla la redistribución nucleocitoplasmática de PTEN (Trotman, L.C., y col., 2007, "Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression", *Cell* 128:141-156), conduce la localización de la proteína FANCD2 a sitios de daño de ADN (Gregory, R.C., y col., 2003, "Regulation of the Fanconi anemia pathway by monoubiquitination", *Semin. Cancer Biol.* 13:77-82) y promueve la internalización y la renovación endosómica/lisosómica de algunos receptores de superficie celular como EGFR (Mosesson, Y., and Y. Yarden, 2006, "Monoubiquitylation: a recurrent theme in membrane protein transport". *Isr. Med. Assoc. J.* 8:233-237). Otras formas de poliubiquitinación incluyen cadenas de lisina 11, 29 y 63 que juegan diversos papeles en la célula incluyendo el ciclo celular, reparación de ADN y autofagia (Behrends, C., and J.W. Harper, 2011, "Constructing and decoding unconventional ubiquitin chains", *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18:520-528; Bennett, E.J., and J.W. Harper, 2008, "DNA damage: ubiquitin marks the spot", *Nat. Struct. Mol. Biol.* 15:20-22; Komander, D., 2009, "The emerging complexity of protein ubiquitination", *Biochem Soc. Trans.* 37:937-953).

La conjugación de ubiquitina iniciada por UAE juega un papel importante en la homeostasis proteica, el tráfico del receptor de superficie celular, la renovación del factor de transcripción y la progresión del ciclo celular. Muchos de estos procesos son importantes para la supervivencia de la célula cancerosa y se cree que las células tumorales pueden tener sensibilidad incrementada a la inhibición de UAE como resultado de su tasa de crecimiento rápida, demandas metabólicas incrementadas y estrés proteico provocado por oncogen. La alteración de la homeostasis

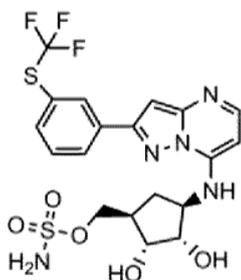
proteica es un planteamiento terapéutico validado para el tratamiento del cáncer. VELCADE®(bortezomib), altera la homeostasis proteica celular y está aprobado para el tratamiento de mieloma múltiple y linfoma celular del manto. MLN4924, un inhibidor E1 de la enzima activadora de Nedd8 (NAE) actualmente está en pruebas oncológicas clínicas (Soucy, T.A., y col., 2009, "An inhibitor of NEDD8-activating enzyme as a new approach to treat cancer", *Nature* 458:732-736; Soucy, T.A., y col., 2009, "Targeting NEDD8-activated cullin-RING ligases for the treatment of cancer", *Clin. Cancer Res.* 15:3.912-3.916) y numerosas otras dianas dentro del área de homeostasis de proteica/ubiquitina son de interés para la oncología (Nalepa, G., y col., 2006, "Drug discovery in the ubiquitin-proteasome system", *Nat. Rev. Drug Discov.* 5:596-613). Estudios preclínicos con PYZD-4409, un inhibidor de UAE, mostraron que inducía muerte celular en líneas tanto celulares de leucemia como mieloma y demostraron actividad antitumoral en una leucemia mieloide aguda de ratón (modelo de LMA). (Xu, W.G., y col., 2010, "The ubiquitin-activating enzyme E1 as a therapeutic target for the treatment of leukemia and multiple myeloma", *Blood*, 115:2.251-59). Por lo tanto, UAE representa una oportunidad de diana de homeostasis proteica novedosa para el tratamiento de cáncer.

Se cree que los inhibidores de UAE también podrían aplicarse para el tratamiento de otras enfermedades y afecciones fuera de la oncología debido al gran papel de la ubiquitina en el proceso celular; por ejemplo, inhibidores de proteasoma, los cuales como los inhibidores de UAE alteran la homeostasis proteica celular, son prometedores para el tratamiento del rechazo de trasplante mediado por anticuerpo (Woodle, E.S., y col., 2011, "Proteasome inhibitor treatment of antibody-mediated allograft rejection", *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 16:434-438), daño cerebral isquémico, infección y trastornos autoinmunes (Kisselev, A.F., y col., 2012, "Proteasome inhibitors: an expanding army attacking a unique target", *Chem. Biol.* 19:99-115). La señalización dependiente de ubiquitina y la degradación son importantes para la activación de las rutas proinflamatorias tales como la ruta de NF-kB que implica inhibidores de UAE como agentes antiinflamatorios potenciales Wertz, I.E., and Dixit, V.M., 2010, "Signaling to NF-kappaB: regulation by ubiquitination", *Cold Spring Harb. Perspect Biol.*, 2:a003350).

Compendio

En un aspecto, la invención se refiere a una entidad química que es:

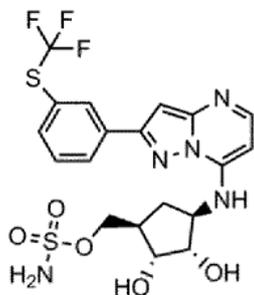
(a) una mezcla racémica de rel-sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo de Fórmula I-044:



I-044,

y rel-sulfamato de ((1S,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

(b) un compuesto sulfamato de (s.e)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo de Fórmula I-101:



I-101,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la entidad química es la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 16,4°, 18,0°, 20,5° y 20,7°.

En algunas realizaciones, la entidad química comprende:

5 a) al menos 80 % en peso de la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 16,4°, 18,0°, 20,5° y 20,7°; o

b) al menos 90 % en peso de la Forma cristalina de 1 sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 16,4°, 18,0°, 20,5° y 20,7°; o

10 c) al menos 95 % en peso de la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 16,4°, 18,0°, 20,5° y 20,7°.

En un aspecto, la invención se refiere a una entidad química elegida entre:

15 a) la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6,7°, 17,6°, 20,0° y 21,6°; o

20 b) al menos 80 % en peso de la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6,7°, 17,6°, 20,0° y 21,6°; o

25 c) al menos 90 % en peso de la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6,7°, 17,6°, 20,0° y 21,6°; o

30 d) al menos 95 % en peso de la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 6,7°, 17,6°, 20,0° y 21,6°.

En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una entidad química de la invención, y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmune, inflamación asociada con infección, un trastorno neurodegenerativo, daño isquémico o caquexia. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, dermatosis, dermatitis atópica, soriasis, un trastorno proliferativo vascular, aterosclerosis, esclerosis múltiple restenosis, rechazo de tejido y órgano, una respuesta inmune, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la neurona motora, dolor neuropático, trastorno de repetición de triplete, astrocitoma, neurodegeneración como resultado de la enfermedad hepática alcohólica, apoplejía, o descomposición proteica de músculo acelerada que acompaña diversos estados fisiológicos y patológicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de la descomposición proteica de músculo acelerada que acompaña al daño de nervio, ayuno, fiebre, acidosis, infección por VIH, males del cáncer, y ciertas endocrinopatías.

50 En un aspecto, la invención se refiere a una entidad química o una composición farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad del mismo. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de mama, o linfoma.

Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

60 La Figura 2 muestra un termograma de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

65 La Figura 3 muestra un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

La Figura 4 muestra un patrón Raman para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

La Figura 5A muestra un patrón Raman en la región de 1.450 cm^{-1} a 1.520 cm^{-1} para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

La Figura 5B muestra un patrón Raman en la región de 1.450 cm^{-1} a 1.520 cm^{-1} para la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

La Figura 6A muestra un patrón Raman en la región de 1.100 cm^{-1} a 1.240 cm^{-1} para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

La Figura 6B muestra un patrón Raman en la región de 1.100 cm^{-1} a 1.240 cm^{-1} para la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

La Figura 7A muestra un patrón Raman en la región de aproximadamente 700 cm^{-1} a aproximadamente 1.100 cm^{-1} para la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro.

La Figura 7B muestra un patrón Raman en la región de aproximadamente 700 cm^{-1} a aproximadamente 1.110 cm^{-1} para la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

La Figura 8 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) para la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

La Figura 9 muestra un termógrafo de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

La Figura 10 muestra un termógrafo de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

La Figura 11 muestra un patrón Raman para la Forma cristalina de sulfamato de 2 (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado.

Descripción

Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-3} incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-4} incluyen los grupos alquilo C_{1-3} anteriormente mencionados así como butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen los grupos alquilo C_{1-4} anteriormente mencionados así como pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares. Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen heptilo, octilo y similares.

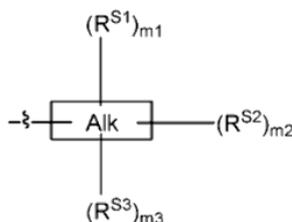
A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alqueno" se refiere a un grupo de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas realizaciones, un grupo alqueno puede tener de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alqueno puede tener de 2 a 4 átomos de carbono. El uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alqueno C_{2-4} incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, butadienilo y similares. Ejemplos de grupos alqueno C_{2-6} incluyen los grupos alqueno C_{2-4} anteriormente

mencionados así como pentenilo, pentadienilo, hexenilo y similares. Ejemplos adicionales de alquenoilo incluyen heptenilo, octenilo, octatrienilo y similares.

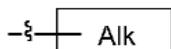
5 A menos que se indique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alquinilo" se refiere a un grupo de hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 4 átomos de carbono. Los uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen etinilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-1-ilo y similares. Ejemplos de grupos alquenoilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ anteriormente mencionados así como pentinilo, hexinilo y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo, octinilo y similares.

15 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alifático" se refiere a grupos alquilo, alquenoilo y alquinilo como se han definido anteriormente. Por ejemplo, si un resto puede estar sustituido por "alifático C₁₋₆", puede estar sustituido por alquilo C₁₋₆, alquenoilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆.

20 A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de alquilo, alquenoilo o alquinilo "opcionalmente sustituido" (colectivamente, alifático "opcionalmente sustituido") está independientemente no sustituido o sustituido por 1-3, 1-2 o 1 sustituyente(s):



en donde



representa el grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo, respectivamente,

25 cada uno de m₁, m₂ y m₃ es independientemente 0 (es decir, y R^{S[1,2,3]} es -H) o 1.

30 En algunas realizaciones, m₁ + m₂ + m₃ ≤ 2. En algunas realizaciones, m₁ + m₂ + m₃ ≤ 1.

35 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alquilenilo" se refiere a un diradical de un grupo de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquilenilo puede tener de 1 a 2 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilenilo C₁₋₂ incluyen metileno y etileno. Ejemplos de grupos alquilenilo C₁₋₄ incluyen los grupos alquilenilo C₁₋₂ anteriormente mencionados así como trimetileno (1,3-propanodiilo), propileno (1,2-propanodiilo), tetrametileno (1,4-butanodiilo), butileno (1,2-butanodiilo), 1,3-butanodiilo, 2-metil-1,3-propanodiilo y similares. Ejemplos de grupos alquilenilo C₁₋₆ incluyen los grupos alquilenilo C₁₋₄ anteriormente mencionados así como pentametileno (1,5-pentanodiilo), pentileno (1,2-pentanodiilo), hexametileno (1,6-hexanodiilo), hexileno (1,2-hexanodiilo), 2,3-dimetil-1,4-butanodiilo y similares. 40 En algunas realizaciones ("α,ω-alquilenilo"), un grupo alquilenilo es un α,ω-diradical. Ejemplos de grupos α,ω-alquilenilo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

45 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alqueniilo" se refiere a un diradical de un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles carbono-carbono. En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo puede tener de 2 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alqueniilo puede tener 2 átomos de carbono, es decir, etenodiilo. Los uno o más enlaces dobles carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 1,4-but-2-enodiilo) o terminales (tal como en 1,4-but-1-enodiilo). Ejemplos de grupos alqueniilo C₂₋₄ incluyen etenodiilo, 1,2-propanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-but-1-enodiilo, 1,4-but-2-enodiilo y similares. Ejemplos de grupos alqueniilo C₂₋₆ incluyen los grupos alqueniilo C₂₋₄ anteriormente mencionados así como 1,5-pent-1-enodiilo, 1,4-pent-2-enodiilo, 1,6-hex-2-enodiilo, 2,5-hex-3-enodiilo, 2-metil-1,4-pent-2-enodiilo y similares. En algunas realizaciones ("α,ω-alqueniilo"), un grupo alqueniilo es un α,ω-diradical. Ejemplos de grupos α,ω-alqueniilo incluyen etenodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-but-2-enodiilo, 1,5-pent-1-enodiilo, 1,6-hex-3-enodiilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alquinileno" se refiere a un diradical de un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o más enlaces triples carbono-carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinileno puede tener de 2 a 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones un grupo alquinileno puede tener 2 átomos de carbono, es decir, etinodiilo. Los uno o más enlaces triples carbono-carbono pueden ser internos (tal como 1,4-but-2-inodiilo) o terminales (tal como en 1,4-but-1-inodiilo). Ejemplos de grupos alquinileno C₂₋₄ incluyen etinodiilo, 1,3-propinodiilo, 1,4-but-1-inodiilo, 1,4-but-2-inodiilo y similares. Ejemplos de grupos alquinileno C₂₋₆ incluyen los grupos alquinileno C₂₋₄ anteriormente mencionados así como 1,5-pent-1-inodiilo, 1,4-pent-2-inodiilo, 1,6-hex-2-inodiilo, 2,5-hex-3-inodiilo, 3-metil-1,5-hex-1-inodiilo y similares. En algunas realizaciones ("α,ω-alquinileno"), un grupo alquinileno es un α,ω-diradical. Ejemplos de grupos α,ω-alquinileno incluyen etinodiilo, 1,3-propinodiilo, 1,4-but-2-inodiilo, 1,5-pent-1-inodiilo, 1,6-hex-3-inodiilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo. "heteroalquileno" se refiere a un diradical que tiene la estructura C_{n1} alquileno[ψ]C_{n2} alquileno, en donde n1 y n2 son números enteros, al menos uno de los cuales es distinto de cero (alquileno C₀ es un enlace covalente) y ψ es -O-, -NH-, -N(CH₃)- o -S-. Heteroalquileno C_{0-3,0-3} se refiere a C_{n1} alquileno[ψ]C_{n2} alquileno, en donde cada uno de n1 y n2 es independientemente 0, 1, 2 o 3, siempre que n1 + n2 sea 1, 2, 3 o 4. Ejemplos de grupos heteroalquileno incluyen -OCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -SCH₂CH₂CH₂-, -OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂N(CH₃)-, -CH₂OCH₂-, -CH₂NHCH₂CH₂-, -CH₂SCH₂CH₂CH₂-, CH₂OCH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂CH₂N(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂S-, CH(CH₃)CH₂OCH₂- y similares.

A menos que se especifique lo contrario, como se refiere en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados por halo. En algunas realizaciones ("perhaloalquilo"), todos los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por flúor o cloro. En algunas realizaciones ("perfluoroalquilo"), todos los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por flúor. Ejemplos de grupos perfluoroalquilo incluyen -CF₃-, -CF₂CF₃-, -CF₂CF₂CF₃ y similares. Ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen los grupos perfluoroalquilo anteriormente mencionados así como -CCl₃-, -CFCl₂-, -CF₂Cl-, -CCl₂CCl₃ y similares. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen los grupos perhaloalquilo anteriormente mencionados así como -CH₂F-, -CHF₂-, -CH₂Cl-, -CH₂Br-, -CH(Cl)CH₂Br-, -CH₂CH(F)CH₂Cl y similares.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi puede tener de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y similares. Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi C₁₋₄ anteriormente mencionados así como pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi y similares. Ejemplos adicionales de grupos alcoxi incluyen heptiloxi, octiloxi y similares.

A menos que se especifique lo contrario, como se refiere en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados por halo. En algunas realizaciones ("perhaloalcoxi"), todos los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por flúor o cloro. En algunas realizaciones ("perfluoroalcoxi"), todos los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por flúor. Ejemplos de grupos perfluoroalcoxi incluyen -OCF₃-, -OCF₂CF₃-, -OCF₂CF₂CF₃ y similares. Ejemplos de grupos perhaloalcoxi incluyen los grupos perfluoroalcoxi anteriormente mencionados así como -OCCl₃-, -OCFCl₂-, -OCF₂Cl-, CCl₂CCl₃ y similares. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen los grupos perhaloalcoxi anteriormente mencionados así como -OCH₂F-, -OCHF₂-, -OCH₂Cl-, -OCH₂Br-, -OCH(Cl)CH₂Br-, -OCH₂CH(F)CH₂Cl y similares.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "alquiltio" se refiere a un grupo -S-alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquiltio puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquiltio puede tener de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₄ incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio y similares. Ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₆ incluyen los grupos alquiltio C₁₋₄ anteriormente mencionados así como pentiltio, isopentiltio, hexiltio y similares. Ejemplos adicionales de grupos alquiltio incluyen heptiltio, octiltio y similares.

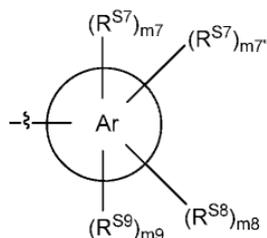
A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "haloalquiltio" se refiere a un grupo alquiltio, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están cada uno independientemente reemplazados por halo. En algunas realizaciones ("perhaloalquiltio"), todos los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por flúor o cloro. En algunas realizaciones ("perfluoroalquiltio"), todos los átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados por flúor. Ejemplos de grupos perfluoroalquiltio incluyen -SCF₃-, -SCF₂CF₃-, -SCF₂CF₂CF₃ y similares. Ejemplos de grupos perhaloalquiltio incluyen los grupos perfluoroalquiltio anteriormente mencionados así como -SCCl₃-, -SCFCl₂-, -SCF₂Cl-, -SCCl₂CCl₃ y similares. Ejemplos de grupos haloalquiltio incluyen los grupos perhaloalquiltio anteriormente mencionados así como -SCH₂F-, -SCHF₂-, -SCH₂Cl-, -SCH₂Br-, -SCH(Cl)CH₂Br-, -SCH₂CH(F)CH₂Cl y similares.

5 Ejemplos ilustrativos de arilo, carbociclilo, heroarilo, herociclilo, arilo fusionado, carbociclilo fusionado, heroarilo fusionado y heterociclilo fusionado se muestran en la tabla de a continuación, en la que X representa un heteroátomo tal como N, O o S. Estos ejemplos pretenden meramente ilustrar las diferencias entre los radicales y no pretenden de ningún modo limitar ningún otro rasgo mostrado, por ejemplo, posición de la unión (excepto en los anillos fusionados, en donde el punto de unión debe estar sobre el tipo de anillo mostrado), posición del(de los) heteroátomo(s), número de heteroátomos, tamaño de los anillos, número de anillos, etc.

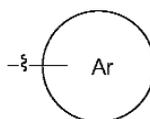
Arilo	carbociclilo	heteroarilo	heterociclilo
arilo fusionado	carbociclilo fusionado	heteroarilo fusionado	heterociclilo fusionado

10 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "arilo" se refiere a un radical de un sistema anillo monocíclico o bicíclico aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo y similares.

15 A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo arilo "opcionalmente sustituido" está independientemente no sustituido o sustituido por 1-4, 1-3, 1-2 o 1 sustituyente(s):



en donde



20 representa el grupo arilo,
 cada uno de $m7$, $m7''$, $m8$ y $m9$ es y
 independientemente 0 (es decir, $R^{S[7,8,9]}$ es -H) o 1.

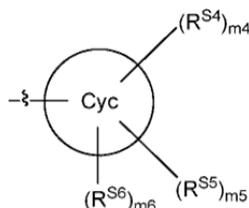
En algunas realizaciones, $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 3$. En algunas realizaciones $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 2$. En algunas realizaciones, $m7 + m7'' + m8 + m9 \leq 1$.

25

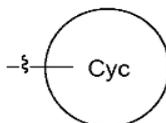
A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "carbociclilo" se refiere a un radical de un grupo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En algunas realizaciones ("carbociclilo C₃₋₈"), un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. En algunas realizaciones ("carbociclilo C₃₋₆"), un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. Ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares. Ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₈ incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₆ anteriormente mencionados así como cicloheptilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₁₀ incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₈ anteriormente mencionados así como octahidro-1*H*-indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo y similares. Como los ejemplos anteriores ilustran, un grupo carbociclilo puede ser monocíclico o bicíclico (por ejemplo, que contiene un sistema anillo fusionado, puenteado o espiro), y puede ser saturado o puede contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono.

En algunas realizaciones ("cicloalquilo"), un grupo carbociclilo es monocíclico, saturado, y tiene de 3 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones ("cicloalquilo C₃₋₆"), un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono de anillo. En algunas realizaciones ("cicloalquilo C₅₋₆"), un grupo cicloalquilo tiene 5 o 6 átomos de carbono de anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ anteriormente mencionados así como ciclopropilo y ciclobutilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ anteriormente mencionados así como ciclopentilo y ciclooctilo.

A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo carbociclilo "opcionalmente sustituido" está independientemente no sustituido o sustituido por 1-3, 1-2 o 1 sustituyente(s):



en donde



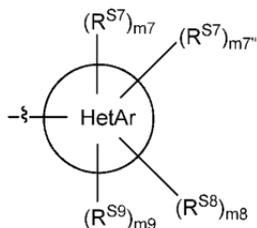
representa el grupo carbociclilo, cada uno de m₄, m₅ y m₆ es independientemente 0 (es decir, y R^{S[4,5,6]} es -H) o 1.

En algunas realizaciones, m₄ + m₅ + m₆ ≤ 2. En algunas realizaciones, m₄ + m₅ + m₆ ≤ 1.

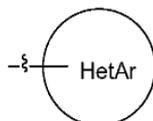
A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema anillo aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono de anillo y 1 a 4 heteroátomos de anillo, cada heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo (furilo), tiofenilo (tienilo), pirazolilo imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo (piridilo), piridacnilo, pirimidinilo, piracnilo, triacnilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (benzotienilo), indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacnilo, naftiridinilo y similares.

Como los ejemplos anteriores ilustran, un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones el grupo heteroarilo es monocíclico y tiene 5 a 6 átomos de anillo. En algunas realizaciones el grupo heteroarilo es monocíclico y tiene de 5 a 6 átomos de anillo, 1 o 2 de los cuales son heteroátomos. En algunas realizaciones el grupo heteroarilo es bicíclico y tiene de 8 a 10 átomos de anillo. En algunas realizaciones el grupo heteroarilo es bicíclico y tiene de 9 a 10 átomos de anillo, 1-3 de los cuales son heteroátomos. En algunas realizaciones el grupo heteroarilo es bicíclico y tiene de 9 a 10 átomos de anillo, 1 o 2 de los cuales son heteroátomos.

A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo heteroarilo "opcionalmente sustituido" está independientemente no sustituido o sustituido por 1-4, 1-3, 1-2 o 1 sustituyente(s):



en donde

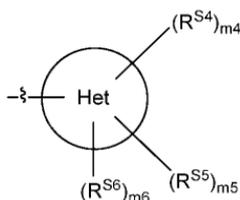


representa el grupo heteroarilo,
 5 cada uno de m_7 , m_7'' , m_8 y m_9 es y
 independientemente 0 (es decir, $R^{S[7.8.9]}$ es -H) o 1.

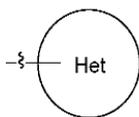
En algunas realizaciones, $m_7 + m_7'' + m_8 + m_9 \leq 3$. En algunas realizaciones, $m_7 + m_7'' + m_8 + m_9 \leq 2$. En algunas
 10 realizaciones, $m_7 + m_7'' + m_8 + m_9 \leq 1$.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo,
 "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema anillo no-aromático de 3 a 7 miembros monocíclico que tiene
 15 átomos de carbono de anillo y 1 a 3 heteroátomos de anillo, cada heteroátomo independientemente seleccionado
 entre N, O y S, en donde cada átomo de carbono de anillo que está unido a un heteroátomo de anillo también puede
 estar unido a un grupo oxo (=O) (de modo que el átomo de carbono de anillo es el átomo de carbono de un carbonilo
 (grupo -C(=O))). Ejemplos de grupos heterocíclico incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo,
 20 dihidropirrolilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrothiophenilo, dihydrothiophenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo,
 oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, triazolidinilo, oxadiazolidinilo, piperidinilo, tetrahydro-pyridinilo,
 dihydro-pyridinilo, piperacino, tetrahydro-pyranilo, dioxanilo, morfolinilo, triazinanilo, azepanilo, diazepanilo, diazepinilo,
 oxepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, oxazepinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico tiene de
 1 a 2 heteroátomos de anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico tiene de 5 a 6 átomos de anillo, 1 o 2
 de los cuales son heteroátomos.

A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo heterocíclico "opcionalmente sustituido" está
 25 independientemente no sustituido o sustituido por 1-3, 1-2 o 1 sustituyente(s):



en donde

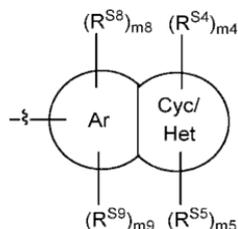


representa el grupo carbocíclico,
 30 cada uno de m_4 , m_5 y m_6 es independientemente 0 (es decir, y
 $R^{S[4.5.6]}$ es -H) o 1.

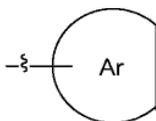
En algunas realizaciones, $m_4 + m_5 + m_6 \leq 2$. En algunas realizaciones, $m_4 + m_5 + m_6 \leq 1$.

A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo,
 "arilo fusionado" se refiere a un grupo arilo en el que dos átomos de anillo adyacentes, juntos con átomos
 35 adicionales, forman un carbociclo o heterociclo (como se define en referencia a "carbocíclico" y "heterocíclico",
 respectivamente). Ejemplos de grupos arilo fusionados incluyen 1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-5-ilo, 1,2,3,4-
 tetrahydro-naftalen-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, 1H-inden-4-ilo, 2,2-dimetil-2,3-
 40 dihydro-benzofuran-7-ilo, 1,1-dimetil-1,3-dihidroisobenzofuran-4-ilo, benzo[d][1,3]dioxol-4-ilo, 1,2,3,4-
 tetrahydroquinoxalin-5-ilo, 2,2-dimetilo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilo y similares.

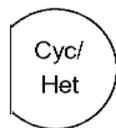
A menos que se especifique lo contrario, cada ejemplo de un grupo arilo fusionado "opcionalmente sustituido" está independientemente no sustituido o sustituido por 1-4, 1-3, 1-2 o 1 sustituyente(s):



5 en donde



representa el grupo arilo,
y



10 representa el carbociclo o heterociclo,
cada uno de m4, m5, m8 y m9 es y
independientemente 0 (es decir, R^{S[4.5.8.9]} es -H) o 1.

15 En algunas realizaciones, m4 + m5 + m8 + m9 ≤ 3. En algunas realizaciones m4 + m5 + m8 + m9 ≤ 2. En algunas realizaciones, m4 + m5 + m8 + m9 ≤ 1.

20 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "carbociclilo fusionado" se refiere a un grupo carbociclilo en el que dos átomos de anillo adyacentes, juntos con átomos adicionales, forman un anillo aromático o heteroaromático (como se define en referencia a "arilo" y "heteroarilo, respectivamente), o en el que dos átomos de anillo, juntos con átomos adicionales, forman un heterociclo (como se define en referencia a "heterociclilo"). Ejemplos de grupos carbociclilo fusionados incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, 1H-inden-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-7-ilo y similares.

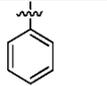
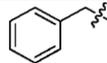
25 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "heteroarilo fusionado" se refiere a un grupo heteroarilo en el que dos átomos de anillo adyacentes, juntos con átomos adicionales, forman un carbociclo o heterociclo (como se define en referencia a "carbociclilo" y "heterociclilo", respectivamente). Ejemplos de grupos heteroarilo fusionados incluyen 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrol-2-ilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrol-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-3-ilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piran-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piran-3-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridin-3-ilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-3-ilo y similares.

30 A menos que se especifique lo contrario, como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, "heterociclilo fusionado" se refiere a un grupo heterociclilo en el que dos átomos de anillo adyacentes, juntos con átomos adicionales, forman un anillo aromático o heteroaromático (como se define en referencia a "arilo" y "heteroarilo", respectivamente), o en los que dos átomos de anillo, juntos con átomos adicionales, forman un carbociclo o heterociclo (como se define en referencia a "carbociclilo" y "heterociclilo", respectivamente). Ejemplos de grupos heterociclilo fusionados incluyen indolin-1-ilo, indolin-2-ilo, indolin-3-ilo, tetrahydroisoindol-1-ilo, tetrahydroisoindol-2-ilo, dihidrobenzofuran-2-ilo, dihidrobenzofuran-3-ilo, dihidrobenzotien-2-ilo, dihidrobenzotien-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo, croman-2-ilo, croman-3-ilo, croman-4-ilo, croman-4-ilo, croman-2-ilo, croman-3-ilo, croman-4-ilo, tiocroman-3-ilo, isocroman-4-ilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-ilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo,

octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-6-ilo, 3,3-dimetilo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, 6-((trifluorometil)tio)-2,3-dihidrobenzofuran-3-ilo, 2,3-dihidronafto[1,2-b]furan-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-5-ilo y similares.

5

Los siguientes nombres comunes y abreviaciones para los diversos radicales se emplean por todo el documento.

metilo	Me	-CH ₃
etilo	Et	-CH ₂ CH ₃
propilo	Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
isopropilo	ⁱ Pr	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_3 \end{array}$
butilo	Bu	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
isobutilo	ⁱ Bu	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \end{array}$
sec-butilo	^s Bu	$\begin{array}{c} \\ \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$
terc-butilo	^t Bu	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
fenilo	Ph	
bencilo	Bn	

Entidades química

10

A menos que se indique lo contrario, se supone que las estructuras representadas en el presente documento incluyen entidades químicas que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, entidades químicas que tienen la presente estructura excepto para la sustitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un átomo de carbono por un carbono ¹³C- o ¹⁴C enriquecido están dentro del alcance de la invención.

15

A menos que se indique la configuración estereoquímica, se supone que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas estereoquímicas de la estructura, es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, a menos que se indique lo contrario, isómeros estereoquímicos únicos así como mezclas enantioméricas, racémicas y diastereoméricas de las presente entidades químicas están dentro del alcance de la invención. Como clarificación adicional de la nomenclatura usada para describir los compuestos ilustrados en la invención, un compuesto tal como uno con el nombre "rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(naftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo" describe una mezcla racémica de tanto "rel-sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(naftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo" como "rel-sulfamato de ((1S,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-(naftalen-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo" mientras que, por ejemplo "sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo" indica el enantiómero único del compuesto con la asignación estereoquímica especificada.

25

30

Como se usa en el presente documento, "cristalino" se refiere a un sólido en el que los átomos constituyentes, moléculas, o iones están empaquetados en un patrón tridimensional de repetición, regularmente ordenado que tiene una estructura química altamente regular. En particular, un compuesto cristalino o sal se podría producir como una o más formas cristalinas. Para los fines de esta solicitud, los términos "forma cristalina" y "polimorfo" son sinónimos; los términos distinguen entre cristales que tienen diferentes propiedades (por ejemplo, diferentes patrones de XRPD, diferentes resultados de escaneo de DSC). Los pseudopolimorfos generalmente son solvatos diferentes de un material, y por lo tanto las propiedades de los pseudopolimorfos difieren uno de otro. Por lo tanto, cada polimorfo distinto y pseudopolimorfo se considera en el presente documento que es una forma cristalina distinta.

35

40

"Básicamente cristalino" se refiere a compuestos o sales que son al menos cristalinos en un porcentaje en peso particular. En algunas realizaciones, el compuesto o sal es básicamente cristalino. Ejemplos de una forma cristalina o básicamente cristalina incluyen una forma cristalina única o una mezcla de diferentes formas cristalinas. Porcentajes en peso particulares incluyen 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % y 99,9 %. En algunas realizaciones, básicamente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 70 % cristalinos. En algunas realizaciones, básicamente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 80 % cristalinos. En algunas realizaciones, básicamente cristalino

45

se refiere a compuestos o sales que son al menos 85 % cristalinos. En algunas realizaciones, básicamente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 90 % cristalinos. En algunas realizaciones, básicamente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 95 % cristalinos.

5 Solvatos representativos incluyen, por ejemplo, hidratos, etanolatos y metanolatos.

El término "hidrato" se refiere a un solvato en donde la molécula de solvato es H₂O que está presente en una cantidad estequiométrica definida, e incluye, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos, dihidratos y trihidratos.

10 El término "siembra" se refiere a la adición de material cristalino a una solución o mezcla para iniciar la cristalización.

15 Algunas realizaciones de la invención se dirigen a compuestos o sales en los que al menos un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino. Algunas realizaciones de la invención están dirigidas a un compuesto o sal en donde al menos un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino. Los porcentajes particulares en peso incluyen 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % y 99,9 %. Cuando un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino, el resto del compuesto o sal es la forma amorfa del compuesto o sal. Cuando un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es una forma cristalina designada, el resto del compuesto o sal es alguna combinación de la forma amorfa del compuesto o sal, y una o más formas cristalinas del compuesto o sal excluyendo la forma cristalina designada.

20 Cuando una forma cristalina de un compuesto o sal se identifica usando uno o más picos de XRDP dados como ángulos 2θ, se entiende que cada uno de los valores 2θ significa el valor dado ± 0,2 grados, a menos que se exprese lo contrario, por ejemplo, como el valor dado ± 0,3.

25 Cuando una forma cristalina de un compuesto o sal se identifica usando una o más temperaturas de un perfil de DSC (por ejemplo, inicio de la transición endotérmica, fusión, etc.), se entiende que cada uno de los valores de temperatura significa el valor dado ± 2 °C.

30 Cuando una forma cristalina de un compuesto o sal se identifica usando uno o más picos de un patrón Raman expresado como cm⁻¹, se entiende que significa el valor dado ± 0,2 cm⁻¹, a menos que se exprese lo contrario.

Las entidades químicas de la presente invención incluyen:

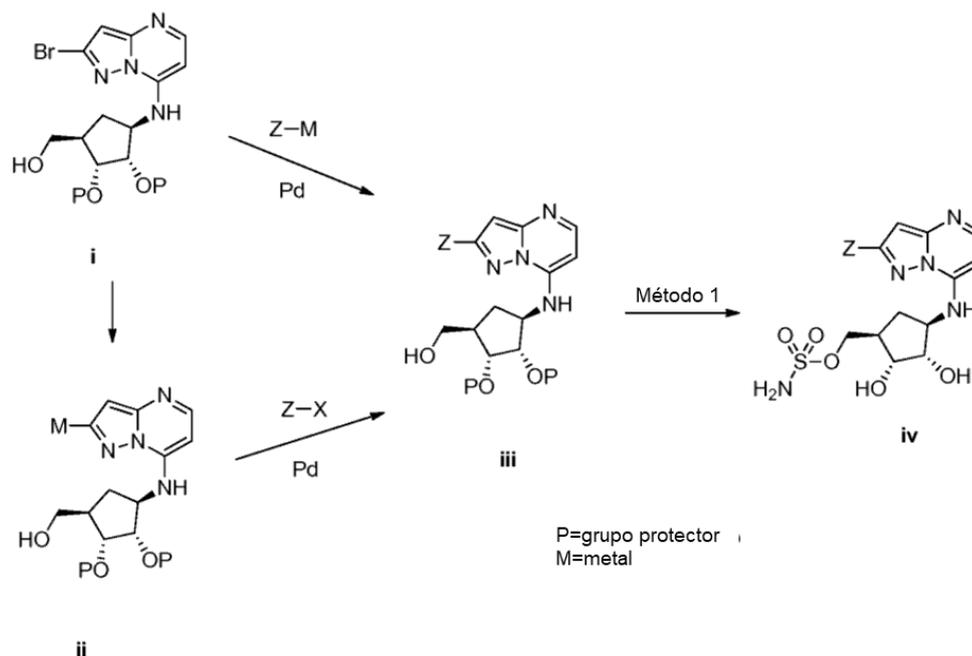
35 I-044 rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo; y

40 I-101 sulfamato de (s.e.-)((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo.

Métodos sintéticos generales

45 Estos y otros compuestos de las entidades químicas de la presente invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica y/o en referencia a los esquemas mostrados a continuación y/o en referencia a los procedimientos descritos en los Ejemplos de a continuación.

Esquema 1: Ruta general para sulfamatos de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo 2-sustituídos



En el anterior Esquema 1 se perfila Una ruta general para la síntesis de compuestos representados por la estructura iv en donde Z es un anillo arilo o heteroarilo fusionado o no fusionado opcionalmente sustituido . El compuesto i (obtenido acoplado una ciclopentilamina apropiadamente protegida o sal del mismo con 2-bromo-7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina en presencia de una base adecuada como se describe a continuación en el procedimiento de los Ejemplos 1a y 1b) se transforma en un compuesto de fórmula iii mediante el acoplamiento con un compuesto Z-M sustituido con metal por una reacción catalizada con paladio. Un compuesto de fórmula iii también se puede obtener mediante la primera transformación de i en un compuesto sustituido con metal de fórmula ii usando reactivos que contienen boro o estaño adecuados, y a continuación acoplado con un compuesto Z-X sustituido con halógeno por una reacción catalizada con paladio. Los compuestos de fórmula iv, a continuación, se obtienen mediante la reacción con un reactivo de sulfamatación apropiado (por ejemplo, clorosulfamida o véase Armitage, I. y col. Solicitud de Patente Americana US2009/0036678, y Armitage, I. y col. *Org. Lett.*, 2012, 14 (10), 2.626-2.629) seguido de condiciones de desprotección apropiadas.

Formas de estado sólido

En el presente documento se proporciona una colección de información caracterizante, la cual es suficiente, pero no toda de la cual es necesaria, para describir la Forma cristalina 1 del compuesto I-101 sulfamato de ((s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro ("Forma 1").

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma 1 del compuesto I-101 obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 1 incluyen aquellos enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1

Ángulo 2-Teta°	Intensidad %
13,6	32,4
14,8	57,8
15,2	14,2
16,4	64,8
17,6	20,1
18,0	74,6
19,1	57,0
19,4	24,6
20,5	95,0
20,7	100,0
21,3	42,7
21,6	23,7
22,4	24,9

(continuación)

Ángulo 2-Teta°	Intensidad %
23,6	54,7
23,9	24,3
24,6	43,3
27,5	27,4
28,0	17,1
28,6	18,1
29,3	25,7
31,8	31,6

En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico en ángulo 2θ de $20,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $14,8^\circ$, $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $19,1^\circ$, $20,5^\circ$, $20,7^\circ$ y $23,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $13,6^\circ$, $14,8^\circ$, $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $19,1^\circ$, $20,5^\circ$, $20,7^\circ$, $21,3^\circ$, $23,6^\circ$, $24,6^\circ$ y $31,8^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD básicamente como se muestra en la Figura 1.

En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $16,4^\circ \pm 0,3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de $1,6^\circ$, $4,1^\circ$ y $4,3^\circ$ relativos al pico de referencia. El término "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD que un experto en la técnica considera como informante de la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se quiere decir que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de $16,3^\circ$, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de $17,9^\circ$, $20,4^\circ$ y $20,6^\circ$; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de $16,4^\circ$, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de $16,5^\circ$, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de $18,1^\circ$, $20,6^\circ$ y $20,8^\circ$; etc. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $16,4 \pm 0,3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de $-1,6^\circ$, $1,6^\circ$, $2,7^\circ$, $4,1^\circ$, $4,3^\circ$ y $7,2^\circ$ relativos al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $16,4 \pm 0,3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de $-2,8^\circ$, $-1,6^\circ$, $1,6^\circ$, $2,7^\circ$, $4,1^\circ$, $4,3^\circ$, $4,9^\circ$, $7,2^\circ$, $8,2^\circ$ y $15,4^\circ$ relativos al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considera como informante de la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y entonces se pueden calcular los picos relativos. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de $20,7^\circ$, entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de $-4,3^\circ$, $-2,7^\circ$ y $-0,2^\circ$ relativos al pico de referencia.

La Figura 2 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 1 del compuesto I-101. El termograma de DSC traza el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC básicamente como se muestra en la Figura 2. La Figura 2 muestra un episodio exotérmico con inicio de aproximadamente $192,3^\circ\text{C}$ y pico a aproximadamente $195,3^\circ\text{C}$.

La Figura 3 muestra un perfil del análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 1 del compuesto I-101. El termograma de TGA traza la pérdida de peso en porcentaje de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de tasa de temperatura de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$. La Figura 3 muestra aproximadamente $0,4\%$ de pérdida de peso a 120°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA básicamente como se muestra en la Figura 3. Las mediciones de Karl Fischer de la Forma 1 muestran un contenido en agua de aproximadamente $0,7\%$.

La Figura 4 muestra un patrón Raman de la Forma 1 del compuesto I-101. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 4. Los picos identificados en la Figura 4 en la región de 55 cm^{-1} a 1.800 cm^{-1} incluyen aquellos enumerados en la Tabla 2 de a continuación. La Figura 5A muestra un patrón Raman de la Forma 1 del compuesto I-101 en la región de 1.450 cm^{-1} a 1.520 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un pico en $1.469,1\text{ cm}^{-1}$. La Figura 6A muestra un patrón Raman de la Forma 1 del compuesto I-101 en la región de 1.100 cm^{-1} a 1.240 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 6A. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un pico en $1.200,2\text{ cm}^{-1}$. La Figura 7A muestra un patrón Raman de la Forma 1 del compuesto I-101 en la región de aproximadamente 700 cm^{-1} a aproximadamente 1.100 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 7A. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por picos en $1.059,3$, $954,7$, $854,3$ y $805,2\text{ cm}^{-1}$. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por picos en $954,7$ y $805,2\text{ cm}^{-1}$.

55

Tabla 2

Pico (cm ⁻¹)	Intensidad
62,7	1057,18
93,4	1047,64
109,8	1069,98
193,2	340,36
226,8	158,25
266,3	26,10
283,1	65,41
308,3	51,53
353,1	71,31
425,3	61,00
469,9	65,13
545,2	64,03
595,1	45,09
639,9	188,46
707,5	166,50
752,4	105,67
771,8	92,90
805,2	466,55
845,3	113,29
954,7	466,61
986,8	70,99
997,9	775,23
1059,3	66,37
1075,1	34,74
1101,2	38,50
1166,9	76,42
1200,2	218,72
1302,3	295,74
1345,0	886,09
1440,9	957,45
1469,1	116,07
1503,7	1098,73
1541,6	98,76
1601,4	2315,65

- 5 En algunas realizaciones, la Forma 1 del compuesto I-101 se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-iv):
- (I-i) un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 16,4°, 18,0°, 20,5° y 20,7° como se muestra en la Figura 1;
 - 10 (I-ii) un perfil de DSC básicamente como se muestra en la Figura 2;
 - (I-iii) un perfil de TGA básicamente como se muestra en la Figura 3.
 - 15 (I-iv) un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 4.
- En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por al menos dos de los rasgos (I-i)-(I-iv). En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por al menos tres de los rasgos (I-i)-(I-iv). En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por todos los cuatro rasgos (I-i)-(I-iv).
- 20 En el presente documento se proporciona una colección de información caracterizante, que es suficiente, pero no toda de la cual es necesaria, para describir la Forma cristalina 2 del compuesto I-101 sulfamato de ((s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado ("Forma 2").
- 25 La Figura 8 muestra un patrón de difracción de polvo de rayos X (XRPD) de la Forma cristalina 2 del compuesto I-101 monohidratado obtenido usando radiación CuK α . Los picos identificados en la Figura 8 incluyen aquellos enumerados en la Tabla 3.

Tabla 3

Ángulo 2-Teta°	Intensidad %
6,7	100
11,5	61,6
12,0	18,7
13,3	24,4
13,7	10,1
14,5	24,8
14,8	15,0
15,2	44,3
16,3	24,8
16,6	42,2
17,6	69,6
18,2	32,6
18,5	29,5
19,1	55,5
19,4	19,9
20,0	80,3
20,3	48,7
20,8	28,6
21,2	15,7
21,6	73,8
21,8	37,2
22,6	19,7
23,1	56,7
23,3	59,7
24,0	18,7
24,6	10,8
25,2	24,1
25,4	41,9
26,1	21,5
26,8	31,4
27,4	15,9
27,8	16,4
28,6	24,8
29,2	11,5
29,6	11,5
30,4	11,2
30,8	16,2
31,5	16,6
33,1	16,2
34,4	16,2
35,6	12,6
37,1	15,5
37,6	20,4

5 En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulo 2θ de $6,7^\circ$, $17,6^\circ$, $20,0^\circ$ y $21,6^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $11,5^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,0^\circ$, $21,6^\circ$, $23,1^\circ$ y $23,3^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $11,5^\circ$, $15,2^\circ$, $16,6^\circ$, $17,6^\circ$, $19,1^\circ$, $20,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,6^\circ$, $23,1^\circ$, $23,3^\circ$ y $25,4$. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD básicamente como se muestra en la Figura 8.

10 En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $6,7 \pm 0,3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de $10,9^\circ$, $13,3^\circ$ y $14,9^\circ$ relativos al pico de referencia. Los términos "pico de referencia" y "relativo" tienen el mismo significado que previamente se ha descrito. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $6,7^\circ \pm 0,3$, y que tiene picos en ángulos 2θ de $4,8^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,3^\circ$, $14,9^\circ$, $16,4^\circ$ y $16,6^\circ$, relativos al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $6,7^\circ \pm 0,3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de $4,8^\circ$, $8,5^\circ$, $9,9^\circ$, $10,9^\circ$, $12,4^\circ$, $13,3^\circ$, $13,6^\circ$, $14,9^\circ$, $16,4^\circ$, $16,6^\circ$ y $18,7^\circ$, relativos al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considera como informantes de la forma polimórfica del material pueden servir como el pico de

15

ES 2 739 150 T3

referencia y entonces se pueden calcular los picos relativos. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de $20,0^\circ$ entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de $-13,3^\circ$, $-2,4^\circ$ y $1,6^\circ$ relativos al pico de referencia.

La Figura 9 muestra un perfil de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la Forma 2 del compuesto I-101. El termograma de DSC traza el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, siendo el cambio de tasa de temperatura de aproximadamente $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un perfil de DSC básicamente como se muestra en la Figura 9. La Figura 9 muestra una endoterma con inicio de aproximadamente $81,2\text{ }^\circ\text{C}$ y un pico a aproximadamente $108,3\text{ }^\circ\text{C}$ que corresponde a una pérdida de agua seguido por una exoterma con un inicio de aproximadamente $151,1\text{ }^\circ\text{C}$ y pico a aproximadamente $153,2\text{ }^\circ\text{C}$.

La Figura 10 muestra un perfil del análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 2 del compuesto I-101. El termograma de TGA traza la pérdida de peso en porcentaje de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de tasa de temperatura de aproximadamente $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$. La Figura 10 muestra aproximadamente $3,1\%$ de pérdida de peso (p/p) a $120\text{ }^\circ\text{C}$ sugiriendo que la Forma 2 es un monohidrato. En algunas realizaciones, la Forma 2 del compuesto I-101 se caracteriza por un perfil de TGA básicamente como se muestra en la Figura 10. Las mediciones de Karl Fischer de la Forma 2 del compuesto I-101 muestran un contenido en agua de aproximadamente $2,9\%$ confirmando además que la Forma 2 es un monohidrato.

La Figura 11 muestra un patrón Raman de la Forma 2 del compuesto I-101. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 11. Los picos identificados en la Figura 11 en la región de 55 cm^{-1} a 1.800 cm^{-1} incluyen aquellos enumerados en la Tabla 4 de a continuación. La Figura 5B muestra un patrón Raman de la Forma 2 del compuesto I-101 en la región de 1.450 cm^{-1} a 1.520 cm^{-1} . La Figura 6B muestra un patrón Raman de la Forma 2 del compuesto I-101 en la región de 1.100 cm^{-1} a 1.240 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 6B. En algunas realizaciones, la Forma 1 se caracteriza por un pico en $1.205,4\text{ cm}^{-1}$. La Figura 7B muestra un patrón Raman de la Forma 2 del compuesto I-101 en la región de aproximadamente 700 cm^{-1} a aproximadamente 1.100 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 7B. En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por picos en $958,7$ y $923,2\text{ cm}^{-1}$.

Tabla 4

Pico (cm^{-1})	Intensidad
60	839,324
94,7	813,247
190,4	123,76
216,8	61,08
285,5	35,40
353,7	27,34
424,4	21,79
470,9	28,93
545,7	28,08
640,5	97,91
707,4	59,11
753,4	51,10
773,9	35,84
809,9	163,67
923,2	26,66
958,7	175,20
997,9	281,45
1068,5	22,13
1167,8	26,59
1205,4	79,16
1302,2	147,41
1343,7	278,22
1442,1	309,65
1504,6	325,60
1542,4	39,61
1571,0	34,15
1599,3	768,82

En algunas realizaciones, la Forma 2 del compuesto I-101 se caracteriza por al menos uno de los siguientes rasgos (I-v)-(I-viii):

35

(I-v) un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $17,6^\circ$, $2,0^\circ$ y $21,6^\circ$ como se muestra en la Figura 8;

(I-vi) un perfil de DSC básicamente como se muestra en la Figura 9;

(I-vii) un perfil de TGA básicamente como se muestra en la Figura 10.

(I-viii) un patrón Raman básicamente como se muestra en la Figura 11.

En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por al menos dos de los rasgos (I-v)-(I-viii). En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por al menos tres de los rasgos (I-v)-(I-viii). En algunas realizaciones, la Forma 2 se caracteriza por todos los cuatro rasgos (I-v)-(I-viii).

Las entidades químicas de esta invención son inhibidores útiles de la actividad de UAE. Se supone que los inhibidores incluyen entidades que reducen los efectos prometedores de la conjugación iniciada por UAE de ubiquitina a proteínas diana (por ejemplo, reducción de ubiquitinación), reducen la señalización intracelular mediada por conjugación de ubiquitina, y/o reducen la proteólisis mediada por conjugación de ubiquitina (por ejemplo, inhibición de la conjugación de ubiquitina celular, señalización dependiente de ubiquitina y proteólisis dependiente de ubiquitina (por ejemplo, la ruta ubiquitina-proteasoma). Por lo tanto, las entidades químicas de esta invención se pueden ensayar para su capacidad de inhibir UAE *in vitro* o *in vivo*, o en células o modelos animales según los métodos proporcionados a más detalle en el presente documento, o métodos conocidos en la técnica. Las entidades químicas se pueden valorar para su capacidad de unir o modular la actividad de UAE directamente. Alternativamente, la actividad de las entidades químicas se pueden valorar por ensayos celulares indirectos, o ensayos que miden los efectos posteriores de la activación de ubiquitina promovida por UAE para valorar la inhibición de los efectos posteriores de la inhibición de UAE (por ejemplo, inhibición de proteólisis dependiente de ubiquitina). Por ejemplo, se puede valorar la actividad mediante la detección de sustratos conjugados con ubiquitina (por ejemplo, E2 cargadas con ubiquitina o sustratos ubiquitinados); detección de la estabilización de sustrato de proteína posterior (por ejemplo, estabilización de c-myc, estabilización de I κ B); detección de la inhibición de la actividad de UPP; detección de los efectos posteriores de la inhibición de UAE y estabilización de sustrato (por ejemplo, ensayos indicadores, por ejemplo, ensayos indicadores de NP κ B, ensayos indicadores de p27 o pérdida de poliubiquitina celular). A continuación, se describen los ensayos para valorar las actividades en la sección Ejemplos y/o son conocidos en la técnica.

Derivados

Se apreciará que las entidades químicas de esta invención se pueden derivar en grupos funcionales para proporcionar derivados de profármaco que son capaces de volver la conversión a las entidades químicas madre *in vivo*. Ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles. Más específicamente, el profármaco de la entidad química de esta invención es un carbamato o amida del grupo -NH- de la entidad química, o un éter o éster del grupo -OH de la entidad química.

Tales profármacos de carbamato del grupo -NH- de la entidad química incluyen los siguientes carbamatos: 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, benc[*f*]inden-3-ilmetilo, 2,7,di-terc-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo, 1,1-dioxobenzo[*b*]tiofeno-2-il-metilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantilo)-1-metiletilo, 2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-terc-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'-y 4'-piridil)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilo, N-2-pivaloilamino)-1,1-dimeteleto, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamideo)etilo, terc-butilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, vinilo, allilo, 1-isopropilallilo, cinamilo, 4-nitrocinaimilo, 3-(3'-piridil)prop-2-enilo, 8-quinolilo, N-hidroxi piperidinilo, alquiditio, bencilo, para-metoxibencilo, para-nitrobencilo, para-bromobencilo, para-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo, fenotiazinilo-(10)-carbonilo, N'-para-toluenosulfonilaminocarbonilo y N'-feniloaminotiocarbonilo.

Tales profármacos de amida del grupo -NH- de la entidad química incluyen las siguientes amidas: N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-4-pentenoilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamido, N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo y N-para-fenilbenzoilo.

Tales profármacos de éter del grupo -OH de la entidad química incluyen los siguientes éteres: metilo, metoximetilo, metiltiommetilo, (fenildimetilsililo)metoximetilo, benciloximetilo, para-metoxibenciloximetilo, para-nitrobenciloximetilo, orto-nitrobenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, terc-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsililo)etoximetilo, mentoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo S,S-dióxido, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-di-oxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloietilo, 1-metilo-1-bencilo-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo,

1,1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenilo)etilo, terc-butilo, allilo, propargilo, para-clorofenilo, para-metoxifenilo, para-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil)fenilo, bencilo, para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, orto-nitrobencilo, para-nitrobencilo, para-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, para-cianobencilo, para-fenilbencilo, 2,6-difluorobencilo, para-acilaminobencilo, para-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, para-(metilsulfinil)bencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, 3-metil-2-picolilo *N*-óxido, 2-quinolinilmetilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, alfa-naftildifenilmetilo, para-metoxifenildifenilmetilo, di(para-metoxifenil)fenilmetilo, tri(para-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenacilo)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tri(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tri(benzoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3"-[*N*-(imidazolilmetil)trilito, 4,4'-dimetoxi-3"[*N*-imidazoliletil]carbamoil]trilito, 1.1-bis(4-metoxifenilo)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[*a,c,g,l*]fluorenilmetil)-4,4"-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, bencisotiazolil *S,S*-dióxido, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-para-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-terc-butilmetilsililo, tris(trimetilsililo)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, terc-butilmetoxifenilsililo y terc-butoxidifenilsililo.

Tales profármacos de éster del grupo -OH de la entidad química incluyen los siguientes ésteres: formato, benzoilformato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, para-clorofenoxiacetato, fenilacetato, para-*P*-fenilacetato, difenilacetato, nicotinato, 3-fenilpropionato, 4-pentenoato, 4-oxopentanoato, 4,4-(etilenoditio)pentanoato, 5-[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxil]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, para-fenilbenzoato y 2,4,6-trimetilbenzoato. Además, algunos equivalentes fisiológicamente aceptables de las presentes entidades químicas, similares al éter metabólicamente lábil, ésteres del grupo -OH, o carbamatos o amidas del grupo -NH-, los cuales son capaces de producir las entidades químicas madre descritas en el presente documento *in vivo*, están dentro del alcance de esta invención. Véase, por ejemplo, Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed. John Wiley & Sons, Inc. (1999).

Composiciones

Algunas realizaciones de esta invención se refieren a una composición que comprende una entidad química de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En el presente documento también se describe una composición que comprende un profármaco de una entidad química de esta invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Si una sal farmacéuticamente aceptable es la entidad química de la invención utilizada en estas composiciones, las sales preferiblemente están derivadas de ácidos y bases inorgánicas u orgánicas. Para revisiones de las sales adecuadas, véase, por ejemplo, Berge y col, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) ("Remington's").

Ejemplos de sales de adición ácida adecuadas incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno, bisulfato, butirato, citrato, camforato, sulfonato de alcanfor, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromohidrato, 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.

Ejemplos de sales de adición de base adecuadas incluyen 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 dicitlohexilamina, *N*-metil-*D*-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y demás.

También, grupos que contienen nitrógeno básico se pueden someter a cuaternización con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de larga cadena tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterarilo, haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenitilo y otros. De ese modo se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite.

Las composiciones farmacéuticas de la invención preferentemente están en forma adecuada para la administración a un sujeto receptor, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano. El término "portador farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para referirse a un material que es compatible con el sujeto receptor, y es adecuado para administrar un agente activo al sitio diana sin terminar la actividad del agente. La toxicidad o los efectos adversos, si existen, asociados con el portador preferentemente están en proporción con una relación riesgo/beneficio razonable para el uso previsto del agente activo. Muchos de tales portadores farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, "Remington's; Handbook of Pharmaceutical Excipients", 6ª Ed., R.C. Rowe y col. (eds.), *Pharmaceutical Press* (2009).

- Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden fabricar mediante métodos bien conocidos en la técnica tales como procesos convencionales de granulación, mezcla, disolución, encapsulación, liofilización, o emulsificación, entre otros. Las composiciones se pueden producir de diversas formas, incluyendo gránulos, precipitados, o partículas, polvos, incluyendo polvos secados por congelación, secados por secador rotatorio o secados por pulverización, polvos amorfos, comprimidos, cápsulas, jarabe, supositorios, inyecciones, emulsiones, elixires, suspensiones o soluciones. Las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizadores, modificadores del pH, tensioactivos, agentes de solubilización, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos.
- Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos o carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicérido parcial de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenfosfato de disodio, hidrogenfosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, silicio coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.
- Según una realización preferida, las composiciones de esta invención se formulan para la administración farmacéutica a un mamífero, preferentemente un ser humano. Tales composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, por inhalador, tópicamente, rectalmente, nasalmente, bucalmente, vaginalmente o por un reservorio implantado. El término "parenteral" como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intrasnovial, intrasternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran oralmente, intravenosamente o subcutáneamente. Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para ser de actuación corta, liberación rápida o actuación larga. Además, los compuestos se pueden administrar de una manera local en lugar de sistémica, tal como administración (por ejemplo, por inyección) a un sitio tumoral.
- Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar como suspensiones o soluciones líquidas usando un líquido, tal como aceite, agua, un alcohol, y combinaciones de estos. Se pueden incluir agentes solubilizantes tales como ciclodextrinas. Para la administración oral o parenteral se pueden añadir tensioactivos farmacéuticamente adecuados, agentes de suspensión, o agentes emulsionantes. Las suspensiones pueden incluir aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y aceites de oliva. La preparación en suspensión también puede contener ésteres de ácidos grasos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido graso y glicéridos de ácido graso acetilado. Las formulaciones de suspensión pueden incluir alcoholes, tales como etanol, alcohol isopropílico, alcohol hexadecílico, glicerol y propilenglicol. Los éteres, tales como poli(etilenglicol), hidrocarburos de petróleo tales como aceite mineral y petrolato; y agua también se pueden usar en formulaciones en suspensión.
- Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden estar en suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según las técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijados estériles como un disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijado insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que son comúnmente usados en la formulación de formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también se pueden usar con fines de formulación. Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección tal como inyección bolo o infusión continua. Una forma farmacéutica única para inyección puede estar en recipientes de multidosis o ampollas.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. En tales formas farmacéuticas sólidas, la entidad química activa se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) rellenos o cargas tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa microcristalina y ácido silícico, b) aglutinantes tales como,

por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, polivinilpirrolidona, croscarmelosa, almidón glicolato sódico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternarios, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolina y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearil fumarato de sodio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tampón.

La entidad química activa también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grajeas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos controladores de la liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, ya que es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimido y otros ayudantes de la formación de comprimido tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberan el(los) principio(s) activo(s) solamente, o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retrasada. Ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

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

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar tópicamente, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel, o el tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.

La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior se puede efectuar en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuado. Los parches tópicamente-transdérmicos también se pueden usar. Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto 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 aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencilico y agua.

Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril pH ajustada, isotónica, o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril pH ajustada, isotónica, o bien con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan según las técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencilico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención son particularmente útiles en las aplicaciones terapéuticas en relación con trastornos como los descritos en el presente documento (por ejemplo, trastornos de proliferación, por ejemplo, cánceres, trastornos inflamatorios, neurodegenerativos). El término "sujeto" como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano. El término "paciente" como se usa en el presente documento, significa un ser humano. Preferentemente, la composición se formula para la administración a un paciente o sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar o experimentar una reaparición del trastorno relevante a tratar. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la invención son aquellas formuladas para la administración oral, intravenosa o subcutánea. Sin embargo, cualquiera de las anteriores formas farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química de la invención están bien dentro de los límites de la experimentación rutinaria y, por tanto, bien dentro del alcance de la presente

invención. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además otro agente terapéutico. Preferentemente, dicho otro agente terapéutico es uno normalmente administrado a pacientes con el trastorno, la enfermedad o la afección a tratar.

5 Por “cantidad terapéuticamente eficaz” se supone una cantidad de la entidad química o composición suficiente, tras la administración de dosis única o múltiple, para causar una disminución detectable en la actividad de UAE y/o la gravedad del trastorno o enfermedad a tratar. “Cantidad terapéuticamente eficaz” también se pretende que incluya una cantidad suficiente para tratar una célula, prolongar o prevenir el avance del trastorno o enfermedad a tratar (por ejemplo, prevenir el crecimiento tumoral adicional de un cáncer, prevenir la respuesta inflamatoria adicional),
 10 recuperarse, aliviar, mitigar o mejorar los síntomas del trastorno de un sujeto más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento. La cantidad de inhibidor de UAE requerida dependerá del compuesto particular de la composición dada, el tipo de trastorno a tratar, la ruta de administración, y la longitud del tiempo requerido para tratar el trastorno. También se debería entender que una dosis específica y el régimen de tratamiento para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad de la entidad química específica empleada, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del paciente, el tiempo de administración, la tasa de excreción, las combinaciones de fármaco, la opinión del doctor, y la gravedad de la enfermedad particular a tratar. En ciertos aspectos en los que el inhibidor se administra en combinación con otro agente, la cantidad de agente terapéutico adicional presente en una composición de esta invención generalmente será no más de la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad del agente terapéutico adicional oscilará de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

Usos

25 En algunas realizaciones, la descripción se refiere a un método de inhibición o disminución de la actividad de UAE en una muestra que comprende poner en contacto la muestra con una entidad química de esta invención, o composición que comprende una entidad química de la invención. La muestra, como se usa en el presente documento, incluye muestra que comprende UAE purificada o parcialmente purificada, células cultivadas o extractos de cultivos celulares; células biopsiadas o fluido obtenido de un mamífero, o extractos de los mismos; y fluido corporal (por ejemplo, sangre, suero, saliva, orina, heces, semen, lágrimas) o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de UAE en una muestra se puede llevar a cabo *in vitro* o *in vivo*, *in cellulo*, o *in situ*.

35 En algunas realizaciones, la invención proporciona una entidad química o composición farmacéutica según la invención para su uso en un método para tratar un paciente que tiene un trastorno, un síntoma de un trastorno, en riesgo de desarrollar, o experimentando una reaparición de un trastorno, que comprende administrar al paciente una entidad química o composición farmacéutica según la invención. Tratar puede ser curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, aliviar, recuperarse, paliar, mejorar o afectar el trastorno, los síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno. Aunque sin desear quedar ligado a teoría alguna, tratar se cree que causa la inhibición del crecimiento, ablación o muerte de una célula o tejido *in vitro* o *in vivo*, o de otra manera reduce la capacidad de una célula o tejido (por ejemplo, una célula aberrante, un tejido enfermo) de mediar un trastorno, por ejemplo, un trastorno como se describe en el presente documento (por ejemplo, un trastorno proliferativo, por ejemplo, un cáncer, trastorno inflamatorio). Como se usa en el presente documento, “inhibir el crecimiento” o “inhibición del crecimiento” de una célula o tejido (por ejemplo, una célula proliferativa, tejido tumoral) se refiere a
 45 disminución de la velocidad, interrupción, detección o parada de su crecimiento y metástasis y no necesariamente indican una eliminación total del crecimiento.

UAE representa una oportunidad de novedosa diana de homeostasis proteica para el tratamiento de cáncer y otras enfermedades humanas en donde la biología de la ubiquitina está presente. Las aplicaciones de enfermedad incluyen aquellos trastornos en los que la inhibición de la actividad de UAE es perjudicial para la supervivencia y/o expansión de las células o tejido con la enfermedad (por ejemplo, las células son sensibles a la inhibición de UAE; la inhibición de la actividad de UAE altera los mecanismos de la enfermedad; la reducción de la actividad de UAE estabiliza la proteína que son inhibidores de los mecanismos de la enfermedad; la reducción de la actividad de UAE da como resultado la inhibición de proteínas que son activadores de los mecanismos de la enfermedad). Las aplicaciones de enfermedad también se pretenden que incluyan cualquier trastorno, enfermedad o afección que requiere actividad de ubiquitinación eficaz, dicha actividad se puede regular disminuyendo la actividad de UAE.

60 Por ejemplo, las entidades químicas o composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos que implican la proliferación celular, incluyendo trastornos que requieren ubiquitinación y señalización dependientes de ubiquitina ligasa eficaces o proteólisis (por ejemplo, la ruta de la ubiquitina proteasoma) para el mantenimiento y/o la progresión de la enfermedad. Las entidades químicas o composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por proteínas (por ejemplo, activación de NFκB, activación de p27^{Kip}, activación de p21^{WAF/CIP1}, activación de p53) que se regulan por la actividad de UAE. Los trastornos relevantes incluyen trastornos proliferativos, la mayoría notablemente cánceres y trastornos inflamatorios (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatorio intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, dermatosis (por ejemplo, dermatitis atópica, psoriasis), trastornos proliferativos vasculares (por

ejemplo, aterosclerosis, restenosis) enfermedades autoinmunes (por ejemplo, esclerosis múltiple, rechazo de tejido y órgano)); así como inflamación asociada con infección (por ejemplo, respuestas inmunes), trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la neurona motora, dolor neuropático, trastornos de repetición de triplete, astrocitoma, y neurodegeneración como resultado de la enfermedad hepática alcohólica), daño isquémico (por ejemplo, apoplejía), y caquexia (por ejemplo, descomposición proteica de músculo acelerado que acompaña diversos estados fisiológicos y patológicos, (por ejemplo, daño de nervio, ayuno, fiebre, acidosis, infección de VIH, males del cáncer, y ciertas endocrinopatías).

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para el tratamiento del cáncer. Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a una trastorno celular caracterizado por proliferación celular descontrolada o desregulada, diferenciación celular disminuida, capacidad inapropiada para invadir el tejido circundante, y/o capacidad de establecer nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye tumores sólidos y tumores hematógenos. El término "cáncer" abarca enfermedades de piel, tejidos, órganos, hueso, cartílago, sangre y vasos. El término "cáncer" abarca además cánceres primarios y metastásico.

En algunas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. Ejemplos de tumores sólidos que se pueden tratar mediante los métodos de la invención incluyen cáncer pancreático; cáncer de vejiga; cáncer colorectal; cáncer rectal, cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, incluyendo cáncer de próstata dependiente de andrógeno e independiente de andrógeno; cáncer renal, incluyendo, por ejemplo, carcinoma celular renal metastásico; cáncer hepatocelular; cáncer de bronquio y pulmón, incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), cáncer de pulmón de célula escamosa, cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP), carcinoma bronquioloalveolar (CBA), y adenocarcinoma del pulmón; cáncer de ovario, incluyendo, por ejemplo, cáncer peritoneal primario o epitelial progresivo; cáncer cervical; cáncer endometrial, cáncer de vejiga, cáncer gástrico; cáncer esofágico; cáncer de cabeza y cuello, incluyendo, por ejemplo, carcinoma de célula escamosa de la cabeza y cuello, nasofaríngea, cáncer de cavidad oral y faringe-tiroides, melanoma; cáncer neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásico; tumores de cerebro, incluyendo, por ejemplo, glioma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto, y astrocitoma anaplásico adulto; cáncer de hueso; y sarcoma de tejido blando.

En algunas realizaciones, el cáncer es una malignidad hematológica. Ejemplos de trastorno maligno hematológico incluyen leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mielogenosa crónica (LMC), incluyendo LMC acelerada y fase blástica de LMC (LMC-FB); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crónica (LLC); linfomas incluyendo: enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma de no Hodgkin (NHL), incluyendo linfoma folicular y linfoma de célula de manto; linfoma de linfocito B; linfoma difuso de linfocito B grande (DLBCL), y linfoma de linfocito T; mieloma múltiple (MM); amiloidosis; macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (SMD), incluyendo anemia refractaria (AR), anemia refractaria con sideroblastos anillados (ARSA), (anemia refractaria con exceso de blastos (ARBE), y ARBE en transformación (ARBE-T); y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, o cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda. En algunas realizaciones el cáncer es linfoma.

Dependiendo del trastorno o afección particular a tratar, en algunas realizaciones, el inhibidor de UAE de la invención se administra junto con el agente o agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el(los) agente(s) terapéutico(s) adicionales es uno que se administra normalmente a pacientes con el trastorno o afección a tratar. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar un trastorno o afección particular se conocen como "apropiado para el trastorno o afección a tratar".

El inhibidor de UAE de la invención se puede administrar con el otro agente terapéutico en una forma farmacéutica única o como una forma farmacéutica separada. Cuando se administra como una forma farmacéutica separada, el otro agente terapéutico se puede administrar antes de, al mismo tiempo que, o siguiendo la administración del inhibidor de UAE de la invención.

En algunas realizaciones, el inhibidor de la enzima UAE de la invención se administra junto con un agente terapéutico seleccionado entre agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia apropiada para el tratamiento de trastornos proliferativos y cáncer. Ejemplos de agentes citotóxicos adecuados para su uso en combinación con los inhibidores de UAE de la invención incluyen: antimetabolitos, incluyendo, por ejemplo, capecitabina, gemcitabina, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo/leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, y metotrexato; inhibidores de topoisomerasa, incluyendo, por ejemplo, etopósido, tenipósido, camptotecina, topotecán, irinotecán, doxorubicina, y daunorubicina; alcaloides vinca, incluyendo, por ejemplo, vincristina y vinblastina; taxanos, incluyendo, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; agentes de platino, incluyendo, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino; antibióticos, incluyendo, por ejemplo, actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina y doxorubicina liposómica pegilada; agentes de alquilación tales como melfalán, clorambucilo, busulfán, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptoizocina, decarbazina, y ciclofosfamida; incluyendo, por ejemplo, CC-5013 y CC-4047; inhibidores de proteína tirosina quinasa, incluyendo, por ejemplo, mesilato de imatinib y gefitinib; inhibidores de proteasoma, incluyendo, por

ejemplo, bortezomib; talidomida y análogos relacionados; anticuerpos, incluyendo, por ejemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab, y bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; y temozolomida.

5 Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la invención incluyen agentes antiinflamatorios tales como corticoesteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferonas, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, y sulfasalazina; agentes antibacterianos y antivirales; y agentes para el tratamiento de Alzheimer tales como donepezil, galantamina, memantina y rivastigmina.

10 Para que esta invención se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos preparativos y de ensayo. Estos ejemplos son únicamente con el fin de ilustración y no se pretende de ningún modo que se interpreten como limitantes del alcance de la invención.

15 Ejemplos

Abreviaciones y Nomenclatura

20 Los compuestos que se sintetizaron como mezclas racémicas se especifican como "(rac)-" en el correspondiente nombre. Las asignaciones estereoquímicas R/S se han usado para definir la estereoquímica relativa de moléculas. Se entiende que a menos que se indique específicamente, los compuestos son mezclas racémicas que contienen el compuesto con la estereoquímica designada junto con su enantiómero. Los compuestos que se sintetizan como enantiómeros únicos se especifican como "(s.e.)" en el correspondiente nombre.

AA	acetato de amonio
ACN	acetonitrilo
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
FA	ácido fórmico
J	constante de acoplamiento
h	horas
Hz	Hertz
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	espectro de masas de cromatografía líquida
LDA	diisopropilamida de litio
m	multiplete
MeOH	metanol
s	singlete
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
q	cuarteto

25 Métodos analíticos

Los datos de LCMS se obtuvieron o bien (i) usando un Agilent 1100 LC (columna: Waters Symmetry, 3,5 µm C18 100 x 4,6 mm) y un Waters ZQ MS usando los siguientes ingredientes:

30 Método de ácido fórmico (FA): Composición de la fase móvil A: 99 % de H₂O + 1 % de ACN [+ 0,1 % de ácido fórmico]; Composición de la fase móvil B: 95 % de ACN + 5 % de H₂O [+ 0,1 % de ácido fórmico]. Gradiente lineal: 5-100 % de B, proceso de 10 minutos a 1 ml/minuto.

35 Método de acetato de amonio (AA): Composición de la fase móvil A: 99 % de H₂O + 1 % de ACN [+ acetato de amonio 10 mM]; Composición de fase móvil B: 95 % de ACN + 5 % de H₂O [+ acetato de amonio 10 mM]. Gradiente lineal: 5-100 % de B, proceso de 10 minutos a 1 ml/minuto; o (ii) usando un Agilent 1100 LC (Columna: Luna C18(2) 100A, 150x4,60 mm, 5 micras) y un Agilent 1100 LC/MS usando el siguiente gradiente:

40 Método de ácido fórmico 2 (FA2): Composición de la fase móvil A: 99 % de H₂O + 1 % de ACN [+ 0,1 % de ácido fórmico]; Composición de fase móvil B: 95 % de ACN + 5 % de H₂O [+ 0,1 % de ácido fórmico]. Gradiente lineal: 5-100 % de B, proceso de 20 minutos a 1 ml/minuto.

45 La HPLC preparativa se realiza usando una columna Phenomenex Luna C18.

El espectro de RMN se muestra por RMN de protón, usando un espectrómetro 300MHz Bruker Avance equipado con una sonda QNP de 5 mm y un espectrómetro 400MHz Bruker Avance II equipado con una sonda QNP de 5 mm para la medición; los valores δ se expresan en ppm.

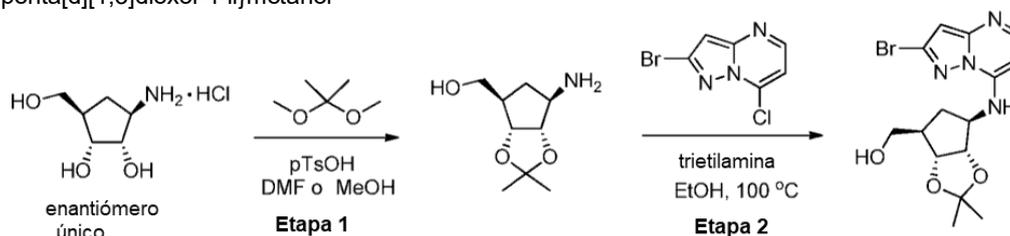
5 Difracción de polvo de rayos X. XRPD se realiza usando un difractor de rayos X Bruker AXS D8 Advance usando radiación CuK α (40 kV, 40 mA), goniómetro θ -2 θ , y divergencia de V4 y hendiduras de recepción, un monocromador Ge y un detector Lynxeye. Las muestras se procesan bajo condiciones ambientales como especímenes de placa plana usando polvo. La muestra se empaqueta suavemente en una cavidad cortada en la oblea de silicio que no genera ruido de fondo (510), pulida. La muestra se rota en su propio plano durante el análisis.
10 Los datos se recogen sobre un intervalo angular de 2 a 42 $^{\circ}2\theta$, con un tamaño de etapa de 0,05 $^{\circ}2\theta$ y un tiempo de colección de 0,5 s/etapa. Toda la colección de datos se realiza usando el programa informático Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1. El análisis de los datos y la presentación se realiza usando el programa informático Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 o v15.0.0.0.

15 El espectro Raman se recoge usando un microscopio de DXR Raman ThermoScientific con los siguientes parámetros: láser 780 nm; nivel de polvo de láser 20,0 mW; filtro 780 nm; enrejado 400 líneas/nm; poro de 50 μ m de apertura de espectrógrafo; tiempo de exposición 30 segundos; y número de exposiciones 2. El intervalo del efecto de Raman era de 55,13 a 3.411,62 cm^{-1} . El programa informático de control de instrumento y análisis de datos es OMNIC 8.3.

20 Análisis térmico. Los episodios térmicos se analizan usando calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). Los datos DSC se recogen sobre un Mettler DSC 823E. Generalmente, 0,5-5,0 mg de muestra en un platillo de aluminio con poros se calientan a 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ desde 25 $^{\circ}\text{C}$ a 300 $^{\circ}\text{C}$. Una purga de muestra de nitrógeno se mantiene a 50 ml/min sobre la muestra. El programa informático de control del instrumento y análisis de datos es STARe v9.20. Los datos de TGA se recogen sobre un Mettler TGA/SDTA 851e. Generalmente, 5-30 mg de la muestra se cargan sobre un crisol de aluminio pesado previamente y se calienta a 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ desde la temperatura ambiente a 350 $^{\circ}\text{C}$. Una purga de muestra de nitrógeno se mantiene a 50 ml/min sobre la muestra. El programa informático de control del instrumento y análisis de datos es STARe v9.20.

30 Métodos sintéticos

Ejemplo 1a. Síntesis de (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol



35 Etapa 1: (s.e.)-(1R,2S,3R,4R)-1-Amino-2,3-(isopropilideno)di-hidroxi-4-hidroxi-metil-ciclopentano

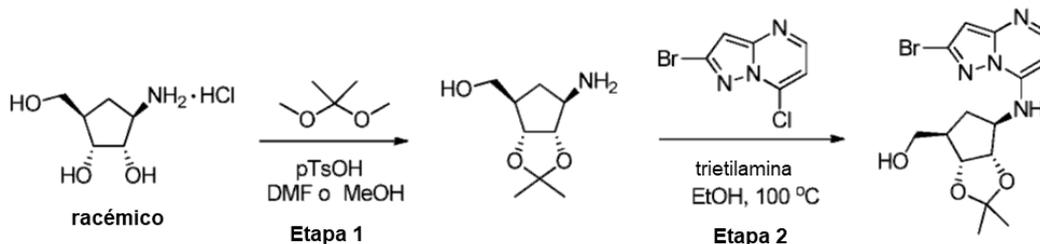
A una mezcla de clorhidrato de (s.e.)-(1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (7,00 g, 38,1 mmol; obtenido como un enantiómero único mediante el método descrito en el documento WO2008/019124) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (8,23 g, 43,3 mmol) en metanol (43 ml) se añade 2,2-dimetoxipropano (32,3 ml, 263 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche y, a continuación, se neutraliza con NH_3/MeOH 7 M y se concentra hasta sequedad. El resto se recoge en K_2CO_3 2M (50 ml) y se extrae con $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{CH}_2$ 1:1 (3X50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran en vacío para dar (s.e.)-(1R,2S,3R,4R)-1-amino-2,3-(isopropilideno)di-hidroxi-4-hidroxi-metil-ciclopentano (6,8 g, rendimiento 95 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Etapa 2: (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

50 A una suspensión de (1R,2S,3R,4R)-1-amino-2,3-(isopropilideno)di-hidroxi-4-hidroxi-metil-ciclopentano (2,76 g, 14,7 mmol) en etanol (46,5 ml) se añade trietilamina (4,28 ml, 30,7 mmol) y 2-bromo-7-cloropirazo[1,5-a]pirimidina (3,58 g, 15,4 mmol; obtenida mediante el método descrito en *J. Med. Chem.* 2010, 53, 1.238-1.249). La mezcla de reacción se calienta a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 3,5 h y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente y se concentra hasta sequedad. El resto se disuelve en cloroformo y, a continuación, se lava con bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en vacío. El sólido se tritura con dietil éter y se filtra para proporcionar (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (5,0 g, rendimiento 88 %). LCMS: (AA) M+ 383; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ

8,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,28 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

5 Ejemplo 1b: Síntesis de (rac)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

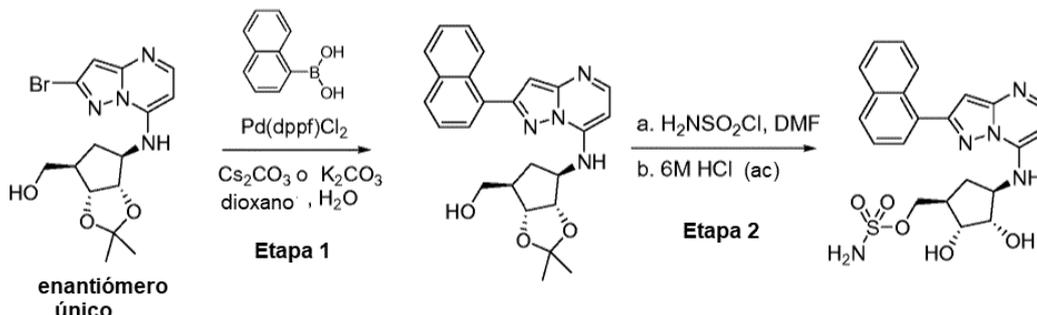


10 Se sigue el método usado para sintetizar (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol como un enantiómero único para generar (rac)-rel-((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol a partir de clorhidrato de (rac)-rel-(1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol.

Método A [Ejemplo de referencia 2]

15 El seguimiento procedimiento describe la síntesis de compuestos enantioméricamente puros a partir de (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol. El mismo procedimiento se usa para sintetizar compuestos racémicos a partir de (rac)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

20 Ejemplo 2a. Síntesis de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo (I-98)



Etapa 1: (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

25 Un vial de microondas se carga con ((3aR,4R,6R,6aS)-6-((2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino)-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (1,50 g, 3,91 mmol), ácido 1-naftalenoborónico (1,01 g, 5,87 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0,160 g, 0,196 mmol), carbonato de cesio (2,55 g, 7,83 mmol) y dioxano/agua (6:1, 25 ml). La mezcla de reacción se calienta en el microondas a 120 °C durante 90 minutos y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo/hexano) para proporcionar (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (1,5 g, rendimiento 89 %). LCMS: (AA) M+1 431.

35 Etapa 2: sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo (I-98)

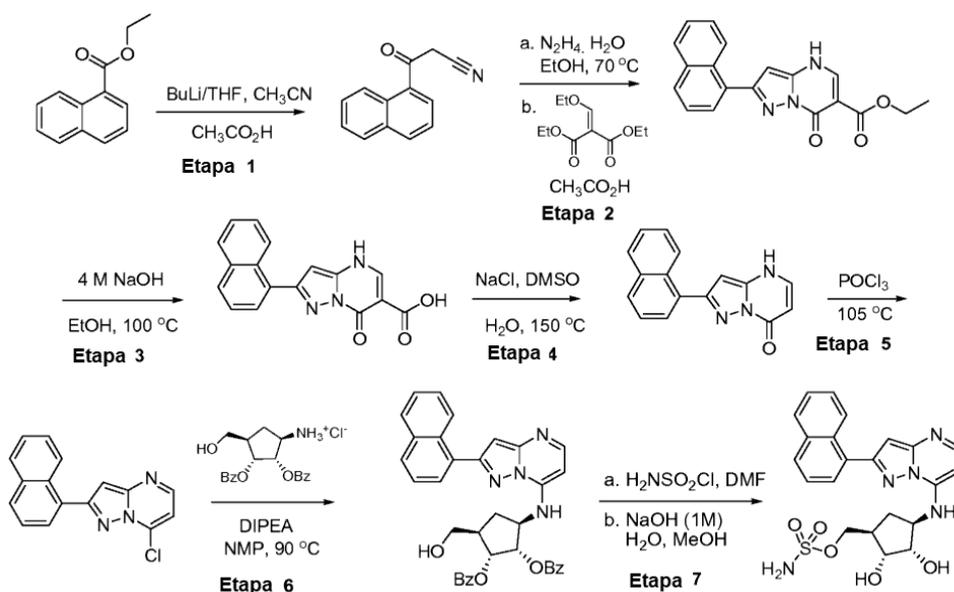
40 A un vial cargado con (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (1,76 g, 4,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (7,20 ml) se añade clorosulfonamida (1,42 g, 12,3 mmol; obtenida mediante el método descrito en *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 15.391). Después de 1 h, la reacción se enfría con metanol (5 ml). Se añade ácido clorhídrico 6,0 M en agua (3,41 ml, 20,4 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h. El disolvente se retira en vacío y el material bruto se purifica mediante HPLC preparativa para proporcionar sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo. LCMS: (AA) M+1 470; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 - 8,40 (m, 1H), 8,19 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H).

Ejemplo 2b-A. Síntesis de rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo (I-2).

5 Se sigue el procedimiento del Método A excepto (rac)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol en lugar de (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol. LCMS: (AA) M+1 470; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48 - 8,40 (m, 1H), 8,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H).

Método B [Ejemplo de referencia 2b-B]

15 Ejemplo 2b-B. Síntesis alternativo de rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo (I-2).



Etapa 1: Naftoilacetonitrilo

A una solución de 2,50 M de n-butilitio en hexano (49,9 ml, 125 mmol) en tetrahidrofurano (49,9 ml) enfriado a -78 °C se añade acetonitrilo (6,52 ml, 125 mmol) gota a gota. La mezcla turbia resultante se agita durante 30 min. Se añade gota a gota etil α -naftoato (8,87 ml, 49,9 mmol) y la mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 2 h. La reacción se calienta a temperatura ambiente, se enfría con ácido acético (50 ml) y se reparte en porciones en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: 5-15 % de CH₂Cl₂/metanol) para proporcionar 1-naftoilacetonitrilo (6,99 g, rendimiento 72 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,57 (dt, J = 15,5, 7,2 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H).

Etapa 2: 2-(1-naftil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo

30 Se calientan 1-Naftoilacetonitrilo (161 mg, 0,825 mmol) e hidrazina (0,11 ml, 3,5 mmol) en etanol (1,1 ml) a 70 °C en un vial sellado durante 60 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se retira el disolvente. El material bruto se recoge en 5 ml de acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se concentra en vacío para dar 3-(1-naftil)-1H-pirazol-5-amina que se disuelve en ácido acético (0,375 ml, 6,60 mmol). Se añade etoximetilenomalonato de dietilo (0,182 ml, 0,907 mmol) y la mezcla se calienta a 120 °C durante 3 h en un vial sellado. Durante la reacción, se forma un precipitado. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el sólido se recoge en un embudo Buchner y se lava con alcohol grado reactivo para proporcionar 2-(1-naftil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (166 mg, rendimiento 60 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,73 - 8,66 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 2H), 7,87 - 7,78 (m, 1H), 7,68 - 7,52 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: ácido 2-(1-naftil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico

Se agita 2-(1-naftil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxilato de etilo (163 mg, 0,489 mmol) en NaOH 4 M (2,4 ml) y etanol (1,2 ml) a 100 °C en un vial sellado durante 5 h durante dicho tiempo se forma un precipitado. La

mezcla de reacción de diluye con agua y una solución saturada de cloruro de amonio para llevar el pH a aproximadamente 4. El precipitado se recoge en un embudo Buchner para proporcionar ácido 2-(1-naftil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (145 mg, rendimiento 97 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,72 - 8,64 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 11,4, 5,4 Hz, 2H), 7,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 3H), 6,80 (s, 1H).

5

Etapa 4: 2-(naftalen-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

Se agita ácido 2-(1-naftil)-7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidina-6-carboxílico (2,00 g, 6,55 mmol) en dimetil sulfóxido (5,06 ml, 71,2 mol) en un vaso de reacción sellado de 350 ml. Se disuelve cloruro de sodio (0,545 g, 9,33 mol) en agua (2,26 ml) y se añade a la mezcla de reacción. La reacción se calienta a 150 °C durante 3 días durante dicho tiempo se añade unos 8 ml adicionales de DMSO junto con 15 ml de agua adicional. El precipitado resultante se recoge en un embudo Buchner para proporcionar 2-(naftalen-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1,48 g, 87 %). LCMS: (AA) M+1 262.

10

15 Etapa 5: 7-cloro-2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se calienta 2-(naftalen-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (4,0 g, 15 mmol) en cloruro de fosforilo (28 ml) en un vial sellado a 105 °C y se agita durante 5 horas. La mezcla de reacción cruda se enfría a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre hielo. El sólido resultante se recoge sobre un embudo Buchner para proporcionar 7-cloro-2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (4,3 g, rendimiento 100 %). LCMS: (AA) M+1 280.

20

Etapa 6: (rac)-(1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentano-1,2-diil reldi-benzoato

25 Se calienta una mezcla de (rac)-(1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diil reldi-benzoato clorhidrato (0,300 g, 0,767 mmol; obtenido como la mezcla racémica utilizando el método descrito en la publicación PCT N.º WO2008/019124), 7-cloro-2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,165 g, 0,590 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,360 ml, 2,06 mmol) in N-metilpirrolidina (0,80 ml) en un vial de reacción sellado a 90 °C y se agita durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se reparte en porciones entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. El resto se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: 0-60 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (rac)-(1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentano-1,2-diil reldi-benzoato (0,086 g, rendimiento 24 %). LCMS: (AA) M+1 599; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69 - 8,57 (m, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,09 - 7,98 (m, 2H), 7,97 - 7,84 (m, 4H), 7,83 - 7,78 (m, 1H), 7,63 - 7,32 (m, 10H), 6,82 (s, 1H), 6,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,76 - 5,66 (m, 1H), 5,65 - 5,57 (m, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,97 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,75 - 2,59 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H).

30

35

Etapa 7: rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo (I-2)

40

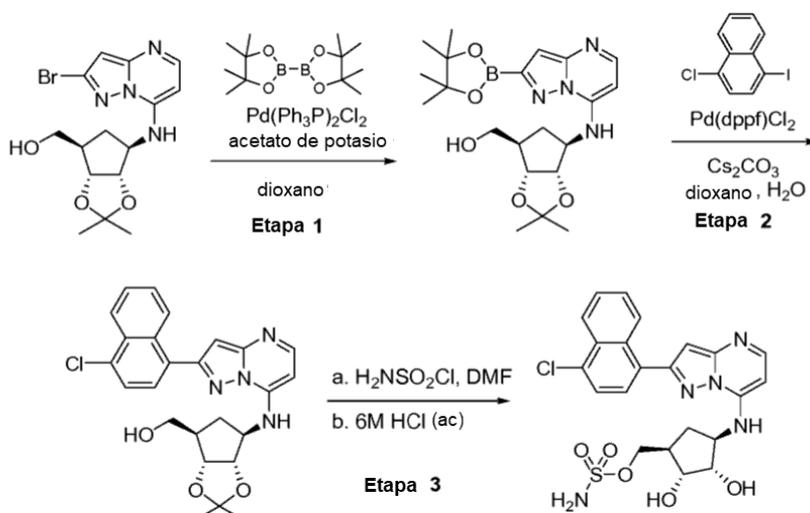
A una solución de (1S,2R,3R,5R)-3-(hidroximetil)-5-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentano-1,2-diil reldi-benzoato (0,243 g, 0,406 mmol) in N,N-dimetilformamida (2,4 ml) enfriada a 0 °C se añade clorosulfonamida (141 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h y, a continuación, se concentra en vacío. Se añaden NaOH 1,0 M (2 ml) y metanol (2 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se completa la hidrólisis de benzoato. La mezcla de reacción se concentra en vacío y el resto se suspende en metanol y se filtra a través de un filtro de jeringa. El material bruto se purifica mediante cromatografía en columna (eluyente: 0-8 % de MeOH: CH₂Cl₂) para proporcionar rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[[2-(1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]ciclopentil)metilo (59 mg, rendimiento 31 %). LCMS: (AA) M+1 470; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,48-8,40 (m, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 1H).

45

50

Método C [Ejemplo de referencia 3]

55 Ejemplo 3. Síntesis de sulfamato de (s.e.)-[(1R,2R,3S,4R)-4-[[2-(4-cloro-1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2,3-dihidroxiciclopentil]metilo (I-108).



Etapa 1: (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

5 A una solución de (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (500 mg, 1,30 mmol) in 1,4-dioxane (8,0 ml) se añade bis(pinacolato)diboro (663 mg, 2,61 mol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (102 mg, 1,46 mmol) y acetato de potasio (630 mg, 6,40 mmol). La mezcla se calienta a 100 °C durante 20 h durante dicho tiempo se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) adicional (114 mg) en dos porciones. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de celite para proporcionar (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (2 g) el cual se usa sin purificación.

15 Etapa 2: (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[[2-(4-cloro-1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

20 Un vial de microondas se carga con ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (0,25 g, 0,58 mmol), 1-cloro-4-iodo-naftaleno (0,38 g, 1,30 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (29 mg, 0,036 mmol), carbonato de cesio (0,70 g, 2,2 mmol) 1,4-dioxano (4,0 ml, 50 mmol) y agua (0,60 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se calienta en el microondas a 110 °C durante 30 minutos y, a continuación, se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico saturado y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. El material bruto se purifica mediante cromatografía en columna (0-80 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[[2-(4-cloro-1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol (0,450 g, rendimiento 167 %). LCMS: (AA) M+1 465.

30 Etapa 3: sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-4-[[2-(4-cloro-1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2,3-dihidroxociclopentil]metilo (I-108)

35 El compuesto del título se sintetiza a partir de (s.e.)-((3aR,4R,6R,6aS)-6-[[2-(4-cloro-1-naftil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]amino]-2,2-dimetiltetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol siguiendo la Etapa 2 del Método A. LCMS: (AA) M+1 504; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,79 - 7,58 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 3H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H).

Ejemplo 4: Compuestos preparados mediante el Método A

40 Sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil]metilo (I-101). El compuesto del título se prepara usando trifluorometiltio-3-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benceno en la Etapa 1 en lugar de ácido 1-naftalenoborónico. LCMS: (AA) M+1 520; ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,30 - 3,92 (m, 5H), 2,57 - 2,34 (m, 2H), 1,67 - 1,52 (m, 1H).

45 Rel-sulfamato de (rac)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil]metilo (I-44). El compuesto del título se prepara usando trifluorometiltio-3-(4,4, 5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan- 2-il)-benceno en la Etapa 1 en lugar de ácido 1-nafatalenoborónico. LCMS: (AA) M+1 520; ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,54 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,30 - 3,92 (m, 5H), 2,57 - 2,34 (m, 2H), 1,67 - 1,52 (m, 1H).

5 Ejemplo 5. Sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro

10 Etapa 1: Síntesis de terc-butil-[[{(3aR,4R,6aS)-2,2-dimetil-6-[(2-{3-(trifluorometiltio)fenil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metoxi]sulfonil]carbamato

15 Se disolvió {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[(2-{3-(trifluorometiltio)fenil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol- 4-il)metanol (3,4 g) en 2-metiltetrahidrofurano (32,0 ml) y a esta solución se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (3,34 g). Esto formó un precipitado y a esta suspensión (*slurry*) blanca se añadió clorhidrato de (4-aza-1-azoniabencilo[2.2.2]oct-1-ilsulfonil)(terc-butoxicarbonil)azanida-1,4-diazabencilo[2.2.2]octano (1:1) (8,19 g). (preparado según Armitage, I. y col. Publicación de Solicitud de Patente Americana US2009/0036678, y Armitage, I. y col. *Org. Lett.*, 2012, 14 (10), 2.626-2.629). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la HPLC mostró <1 % del material de partida residual (aproximadamente 300 minutos): A la reacción se añadió acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Después de agitar durante 10 minutos las fases se separaron y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 10 % de salmuera (30 ml) y las capas se separaron. A continuación, la capa orgánica se concentró hasta sequedad para dar un sólido blanquecino. Los sólidos se transfirieron de nuevo al reactor con acetonitrilo (35 ml) y se agitaron durante 20 minutos. Los sólidos se aislaron mediante filtración y se secaron en un horno de vacío a vacío completo durante la noche (40 °C, 16 horas) para dar terc-butil-[[{(3aR,4R,6aS)-2,2-dimetil-6-[(2-{3-(trifluorometiltio)fenil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metoxi]sulfonil]carbamato (3,87 g, 88 %). (LCMS: (FA2) M+1 660).

25 Etapa 2: Sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro

30 A una solución de terc-butil-[[{(3aR,4R,6aS)-2,2-dimetil-6-[(2-{3-(trifluorometiltio)fenil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metoxi]sulfonil]carbamate (4,0 g) en acetonitrilo (20,0 ml) a 0 °C se añadió ácido fosfórico (20,0 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. En este momento el análisis por HPLC m mostró que quedaban <1 % del material de partida o intermediarios de reacción. A la reacción se añadió acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Después de que se completara esta adición se añadió Na₂CO₃ saturado (80,0 ml) hasta que el pH era entre 6-7. Después de agitar durante 10 minutos las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. A continuación, la capa orgánica se concentró a 4 vol de acetato de etilo. La solución comenzó a precipitar en 5 minutos. Esta mezcla se agitó durante 16 horas. Los sólidos blancos resultantes se recogieron usando un filtro durante 5 minutos. El sólido se secó en un horno de vacío bajo vacío completo durante la noche (35 °C, 16 horas). Esto proporcionó sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro. (2,85 g, 84 %). Los datos de XRPD se muestran en la Figura 1; los datos de DSC se muestran en la Figura 2; TGA se muestra en la Figura 3; los datos de Raman se muestran en las Figuras 4, 5A, 6A y 7A.

45 La Forma 1 también se puede preparar de la siguiente manera:

50 A una solución de terc-butil-[[{(3aR,4R,6aS)-2,2-dimetil-6-[(2-{3-(trifluorometiltio)fenil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)amino]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metoxi]sulfonil]carbamato (2,4 g) en acetonitrilo (12,0 ml) a 0 °C se añadió ácido fosfórico (12,0 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agito durante 4 horas. En este momento el análisis de HPLC mostró que quedaban <1 % del material de partida o intermediarios de reacción. A la reacción se añadió acetato de etilo (12 ml) y agua (12 ml). Después de que se completara esta adición se añadió Na₂CO₃ saturado (48,0 ml) hasta que el pH era entre 6-7. Después de agitar durante 10 minutos las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 ml). A continuación, las capas orgánicas se lavaron con agua (24 ml). A continuación, a la capa orgánica se añadió acetonitrilo (24 ml) y, a continuación, se concentró a aproximadamente 10 volúmenes. A continuación, a la capa orgánica se añadió acetonitrilo (24 ml) y se concentró a aproximadamente 10 volúmenes. A continuación, a la capa orgánica se añadió acetonitrilo (24 ml) y se concentró a aproximadamente 5 volúmenes de acetonitrilo. Sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro (preparado en la Etapa 2A anterior). La solución comenzó a precipitar en 5 minutos. Esta mezcla se agitó durante 16 horas. Los sólidos blancos resultantes se recogieron usando un filtro durante 5 minutos. El sólido se secó en un horno de vacío bajo vacío completo durante la noche (35 °C, 16 horas). Esto produjo sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro (1,35 g, 71 %). Los datos analíticos son coherentes con la Forma 1.

65 La Forma 1 también se puede preparar de la siguiente manera:

A sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro (5,0 g) se añadió acetonitrilo (32 ml) y agua (8 ml). Esta mezcla se calentó a 50 °C en dicho momento todos los sólidos estaban en solución. A esta solución se añadió agua (40 ml) mientras se mantenía la temperatura de solución a 50 °C. A continuación, la solución se sembró con sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro (preparado en la Etapa 2 anterior). La siembra no se disolvió y, a continuación, la mezcla se enfrió durante 12 horas a 22 °C. Los sólidos blancos resultantes se recogieron usando un filtro durante 5 minutos. El sólido se secó en un horno de vacío bajo vacío completo durante la noche (35 °C, 16 horas) para producir sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro (4,25 g, 85 %). Los datos analíticos son coherentes con la Forma 1.

Ejemplo 6. sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 2 monohidratado

A una solución de terc-butyl-[[[3aR,4R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino]tetrahydro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metoxi]sulfonil]carbamato (5,0 g) en acetonitrilo (25,0 ml) a 0 °C se añadió ácido fosfórico (25,0 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. En este momento el análisis de HPLC mostró que quedaban <1 % del material de partida o intermediarios de reacción. A la reacción se añadió acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Después de que se completara esta adición se añadió Na₂CO₃ saturado (100,0 ml) hasta que el pH era entre 6-7. Después de la agitación durante 10 minutos las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (25 ml). A continuación, los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera al 10 % (50 ml). Las capas orgánicas se secaron con Na₂SO₄. A continuación, la capa orgánica se concentró a 4 vol de acetato de etilo. La solución comenzó a precipitar en 5 minutos. Esta mezcla se agitó durante 16 horas. Los sólidos blancos resultantes se recogieron usando un filtro durante 5 minutos. El sólido se secó en un horno de vacío bajo vacío completo durante la noche (35 °C, 16 horas). Esto produjo sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 2 monohidratado (3,04 g, 77 %). Los datos de XRPD se muestran en la Figura 8; los datos de DSC se muestran en la Figura 9; TGA se muestra en la Figura 10; los datos de Raman se muestran en las Figuras 11, 5B, 6B y 7B.

La Forma 2 también se puede preparar de la siguiente manera:

Sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-Dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro (1,5 g) disuelto en 90:10/MeCN:agua (25,0 ml) a 50°C. La solución se enfrió rápidamente a 5 °C. A la solución se añadió agua (20 ml) mientras se mantenía la temperatura. A continuación, la reacción se sembró con sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 2 monohidratado (preparado anteriormente). La solución se agitó durante 2 horas a 5 °C y la solución se mantuvo turbia. A continuación, se añadió agua adicional (11,25 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. A continuación, la suspensión se filtra y se seca durante 48 horas. Esto dio sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 2 monohidratado (1,21 g, 95 %). Los datos analíticos son coherentes con la Forma 2.

Ejemplo 7. Experimentos de formación de suspensiones competitivos

Se colocó aproximadamente 10 mg de una mezcla 1:1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro y sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 2 monohidratado en un vial y 100 µl de los disolventes enumerados a continuación en la Tabla 5 (los cuales se habían saturado previamente en la Forma 1) se añadieron al vial. Los viales se agitaron a la temperatura mostrada a continuación durante 60 horas. Algunos sólidos restantes en este momento se aislaron mediante centrifugación y se analizaron por XRPD

Tabla 5: Compendio de los experimentos de formación de suspensión competitiva

Temperatura (°C)	Composición de disolvente		Forma presente por análisis XRPD
	% MeCN	% Agua	
5	90	10	Forma 2
5	80	20	Forma 2
5	70	30	Forma 2
ambiente	90	10	Mezcla
ambiente	80	20	Mezcla
ambiente	70	30	Mezcla

(continuación)

Temperatura (°C)	Composición de disolvente		Forma presente por análisis XRPD
	% MeCN	% Agua	
50	90	10	Forma 1
50	80	20	Forma 1
50	70	30	Forma 1

En todos los sistemas disolventes se aisló la Forma 2 estudiada a 5 °C y la Forma 1 se aisló a 50 °C mostrando que el aislamiento de la forma deseada se puede controlar con la temperatura.

5 Ejemplo 8. Preparación de solución de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo para la administración parenteral

10 La composición de la formulación de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo para inyección (intravenosa o subcutánea) se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Composición cuantitativa de la solución estéril para la administración parenteral

Componente	Función	Cantidad (mg/ml)
Ácido cítrico anhidro, USP	Excipiente	9,61
β-ciclodextrina sulfobutil éteres, sales de sodio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc.)	Excipiente	50
Sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro		2
Hidróxido de sodio	Regulador de pH	q.s. a pH 3,3 ± 0,5
Agua para inyección	Disolvente	q.s. a 1 ml

15 Se prepara un lote de solución estéril de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo para la administración parenteral realizando las siguientes etapas:

20 1) Calcular la cantidad requerida de excipientes y disolvente por lote usando la composición cuantitativa de la formulación mostrada en la Tabla 3.

25 2) Añadir la cantidad calculada de ácido cítrico anhidro a 75 % de la cantidad calculada de agua estéril para inyección y agitar hasta que el ácido cítrico se disuelva completamente.

30 3) Añadir la cantidad calculada de Captisol® a la solución y agitar hasta que el Captisol® se disuelva completamente.

35 4) Añadir la cantidad calculada de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo Forma 1 anhidro a la solución y agitar hasta que se disuelva completamente.

40 5) Ajustar el pH de la solución a un objetivo de 3,3 ± 0,5 usando solución de hidróxido de sodio.

35 6) Ajustar el volumen de la solución a un objetivo de 2,0 mg/ml de concentración de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometil)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo usando agua estéril para inyección.

40 7) Filtrar la solución en masa compuesta usando un filtro de clarificación de 0,45 µm seguido de un filtro de esterilización de 0,2 µm para la reducción de la biocarga y la esterilización, respectivamente

8) Rellenar asepticamente la solución estéril en viales estériles y despirogenados.

45 9) Sellar los viales rellenos usando tapones de caucho estériles y contrasellar usando cierres herméticos de aluminio con tapas de polipropileno.

Ensayos biológicos

Ensayo HTRF de enzima activadora de ubiquitina (UAE)

5 La reacción enzimática de UAE da un total de 50 μ l y contiene 50 mmol de HEPES (pH 7,5), 0,05 % de BSA, $MgCl_2$ 2,5 mM, ATP 0,1 μ M, GST-Ubc-2 8 nM, ubiquitina señal 35 nM, UAE humana recombinante 1 nM o UAE de ratón. Los compuestos para este ensayo IC_{50} de hUAE se ensayaron en 10 punto dilución de factor 3. La concentración superior para este ensayo es de 1 μ M. Cada compuesto se ordena por duplicado sobre la misma placa. La mezcla de reacción enzimática se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente (24 grados C) en una placa de 384 pocillos antes de la terminación con una solución de parada (HEPES 0,1 M/0,05 % de Tween20, EDTA 20 mmol, KF 410 mM, anticuerpo anti Flag M2-K Eu Criptato 0,5 nM (Cis-bio International), 8 μ g/ml de Anti-GST XL-APC (Prozyme)). Después de la incubación durante 120 minutos, la cuantificación del FRET se realiza sobre el Pherostar (BMG).

10 A partir de los ficheros rawdata de Pherostar, se calcula el % de inhibición frente a controles basados en placa. Los datos de respuesta a dosis se procesa además en Genedata Condoseo, que se realiza como ajuste logístico de 4 parámetros y determina la IC_{50} (intercepto al 50 % de inhibición) para cada compuesto. Los resultados se muestran en la siguiente tabla. Para compuestos I-044 y I-101, se usó UAE humana.

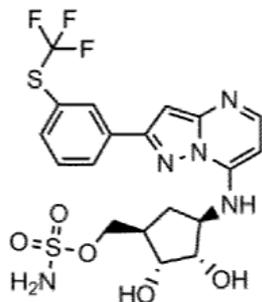
N.º compuesto	N.º ejemplo	% inhibición a 0,111 μ M	IC_{50}^{\dagger}
I-044	4	100	A
I-101	4	99	A

20 Aunque se ha descrito un número de realizaciones de esta invención, está claro que los ejemplos proporcionados se pueden alterar para llevar otras realizaciones, las cuales utilizan las entidades químicas y los métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención se ha representado en el presente documento a modo de ejemplo y no pretende estar limitado por las realizaciones específicas descritas.

REIVINDICACIONES

1. Una entidad química que es:

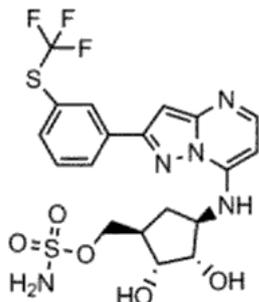
- 5 a) una mezcla racémica de rel-sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltilio)-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo de Fórmula I-044:



I-044,

rel-sulfamato de y ((1S,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltilio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

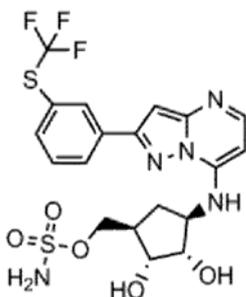
- 10 (b) un compuesto sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltilio)-fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo de Fórmula I-101:



I-101,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

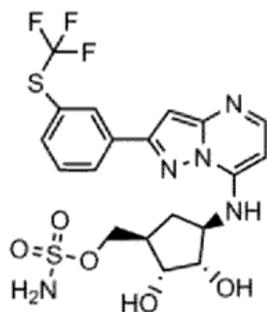
- 15 2. La entidad química de la reivindicación 1 que es una mezcla racémica de rel-sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltilio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo de Fórmula I-044:



I-044,

y rel-sulfamato de ((1S,2S,3R,4S)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltilio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 3. La entidad química de la reivindicación 1, en donde la entidad química es sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltilio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo de Fórmula I-101:



I-101,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. La entidad química de la reivindicación 1 o 3, en donde la entidad química es Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$.
- 10 5. La entidad química de la reivindicación 1 o 3, en donde la entidad química comprende:
- 15 a) al menos 80 % en peso de la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$; o
- 20 b) al menos 90 % en peso de la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$; o
- 25 c) al menos 95 % en peso de la Forma cristalina 1 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo anhidro, en donde la Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $16,4^\circ$, $18,0^\circ$, $20,5^\circ$ y $20,7^\circ$.
- 30 6. Una entidad química elegida de:
- 35 a) Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $17,6^\circ$, $20,0^\circ$ y $21,6^\circ$; o
- 40 b) al menos 80 % en peso de la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $17,6^\circ$, $20,0^\circ$ y $21,6^\circ$; o
- 45 c) al menos 90 % en peso de la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $17,6^\circ$, $20,0^\circ$ y $21,6^\circ$; o
- 50 d) al menos 95 % en peso de la Forma cristalina 2 de sulfamato de (s.e.)-((1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-(2-(3-(trifluorometiltio)fenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ilamino)ciclopentil)metilo monohidratado, en donde la Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de $6,7^\circ$, $17,6^\circ$, $20,0^\circ$ y $21,6^\circ$.
7. Una composición farmacéutica que comprende la entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, un trastorno inflamatorio, una enfermedad autoinmune, inflamación asociada con infección, un trastorno neurodegenerativo, daño isquémico o caquexia.
9. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 8, en donde la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), osteoartritis, dermatosis, dermatitis atópica, soriasis, un trastorno proliferativo vascular, aterosclerosis, esclerosis múltiple restenosis, rechazo de tejido y órgano, una respuesta inmune, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de la neurona motora, dolor neuropático, trastorno de repetición de triplete, astrocitoma, neurodegeneración como resultado de la enfermedad hepática alcohólica, apoplejía, o descomposición proteica de músculo acelerada que acompaña diversos estados fisiológicos y patológicos.
10. La composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 9, en donde la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de la descomposición proteica muscular acelerada que acompaña al daño de nervio, ayuno, fiebre, acidosis, infección de VIH, males del cáncer y ciertas endocrinopatías.

11. Una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de cáncer en un paciente en necesidad del mismo.

5 12. La entidad química o composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 11, en donde el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de mama o linfoma.

FIGURA 1

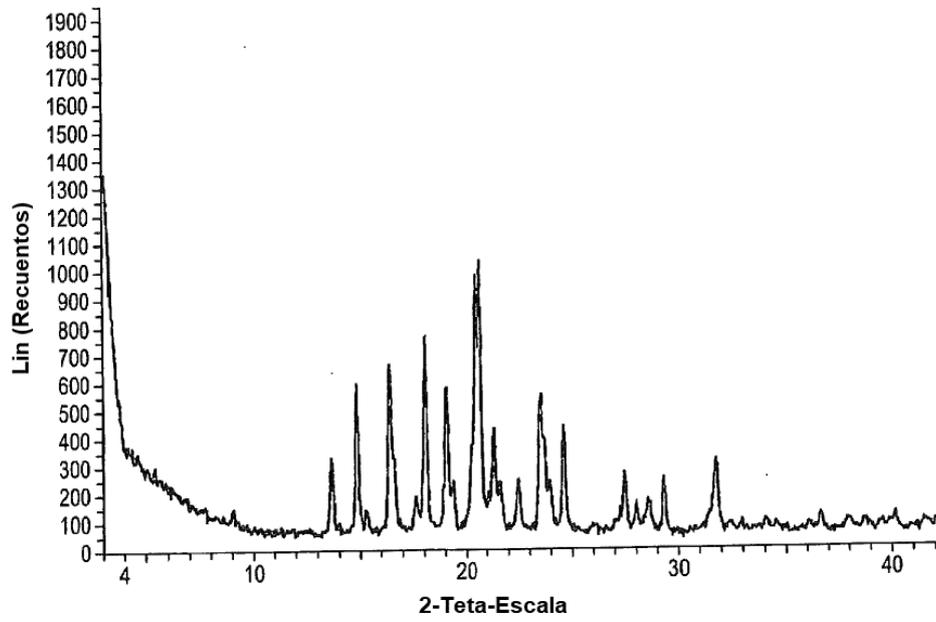


FIGURA 2

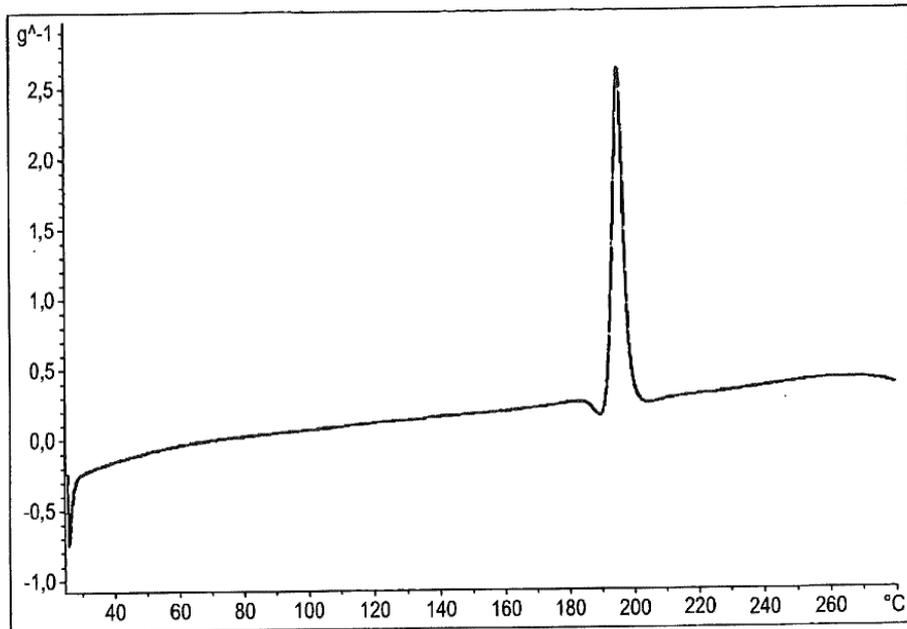


FIGURA 3

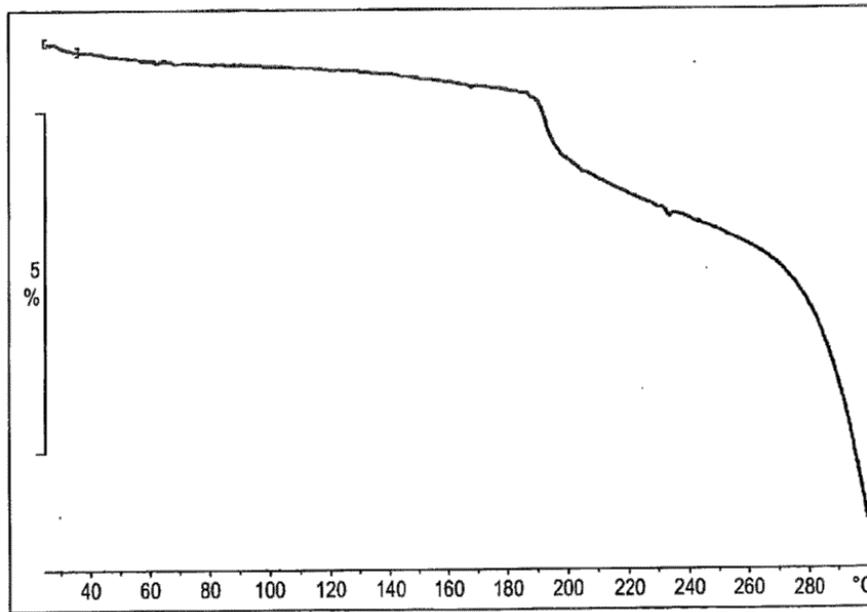


FIGURA 4

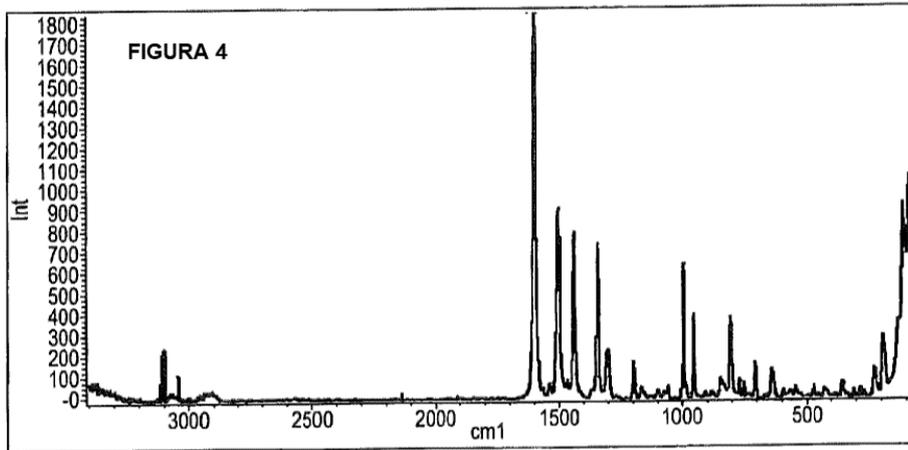


FIGURA 5A y 5B

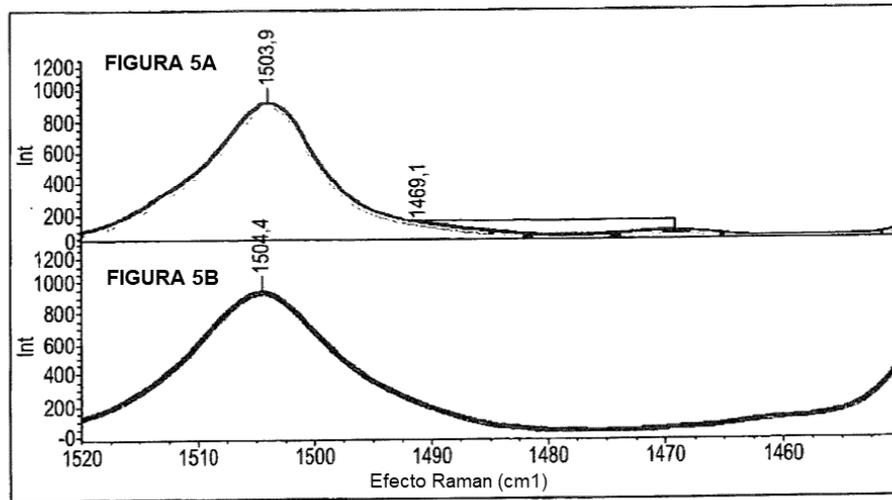


FIGURA 6A y 6B

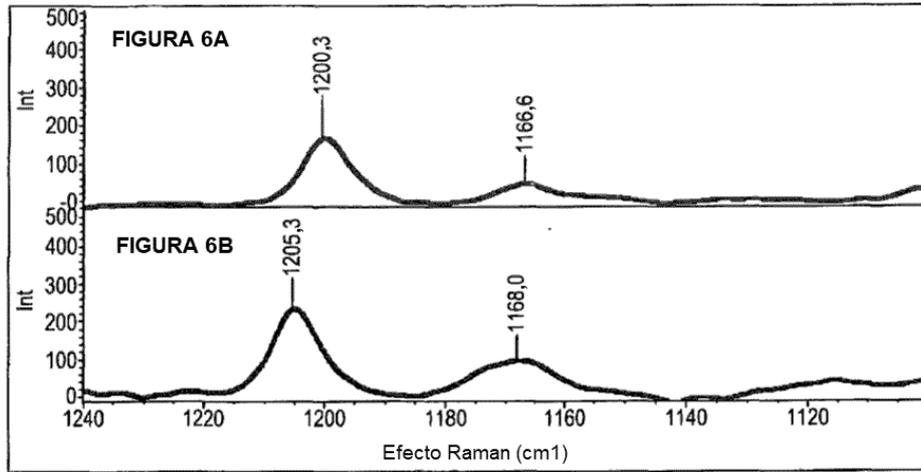


FIGURA 7A y 7B

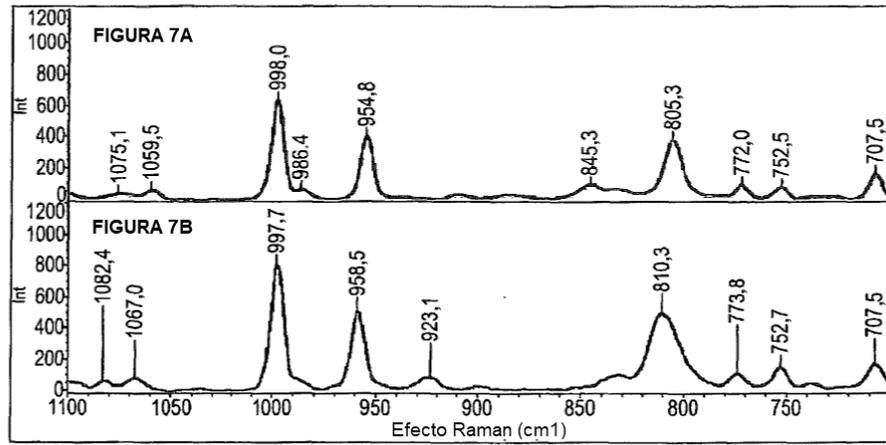


FIGURA 8

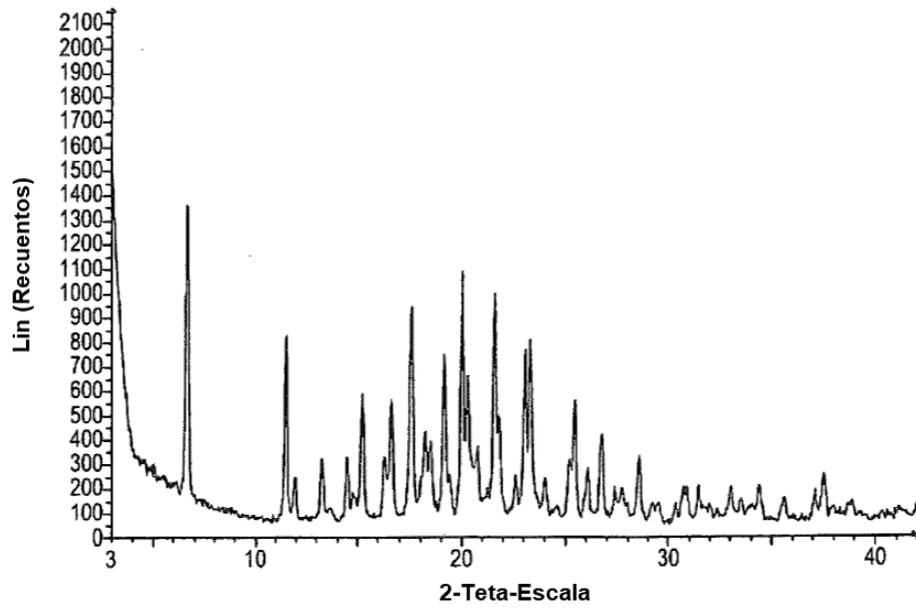


FIGURA 9

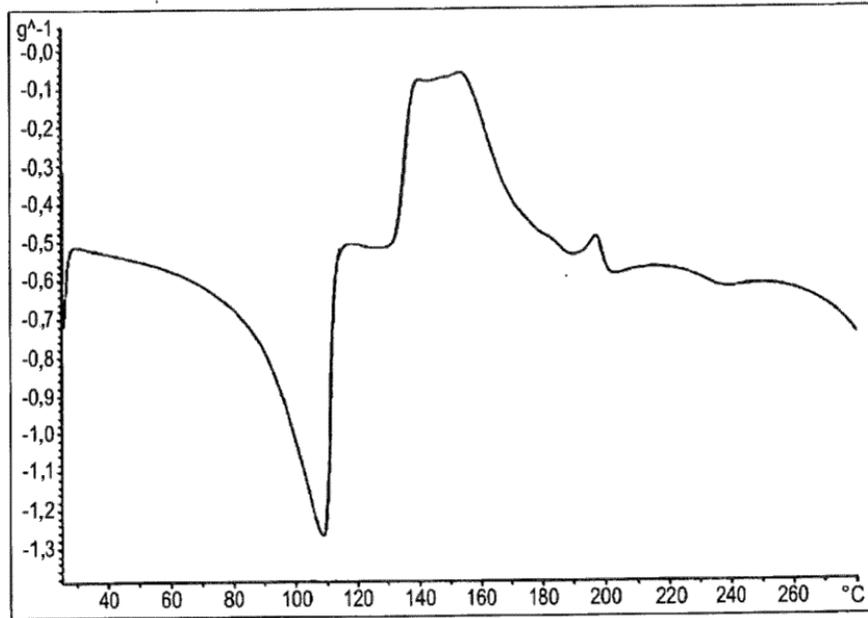


FIGURA 10

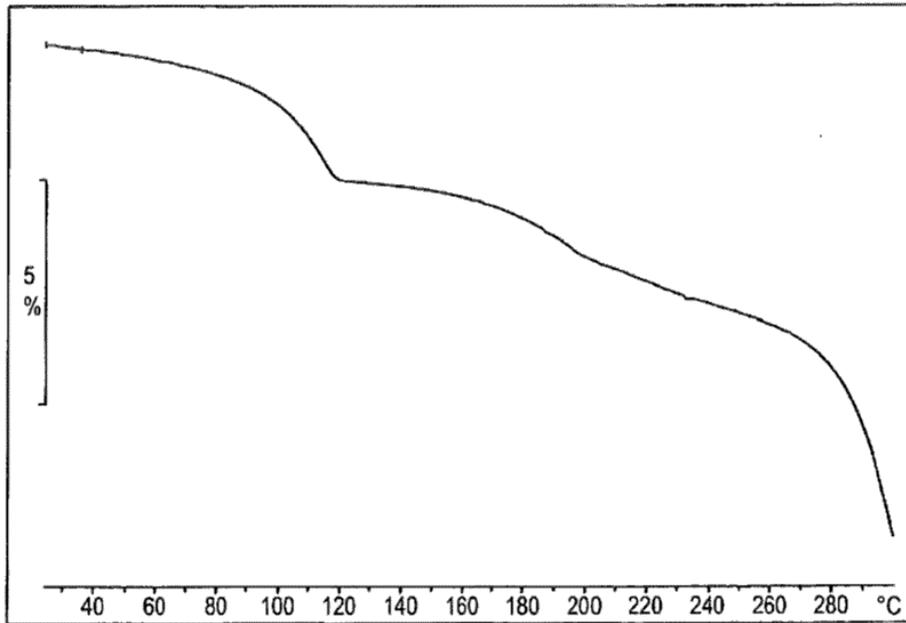


FIGURA 11

