

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 359**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44	(2006.01) C07D 409/06	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) C07D 409/14	(2006.01)
C07D 239/24	(2006.01) C07D 471/04	(2006.01)
C07F 9/535	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/34	(2006.01) C07D 491/052	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01) C07D 493/04	(2006.01)
C07F 9/54	(2006.01) C07D 495/04	(2006.01)
C07F 9/655	(2006.01) C07D 498/04	(2006.01)
C07F 9/6558	(2006.01) C07D 513/04	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015 PCT/US2015/038712**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16004136**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015 E 15815330 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3164130**

54 Título: **Compuestos heteroarilo útiles como inhibidores de la enzima activadora SUMO**

30 Prioridad:

01.07.2014 US 201462019756 P
28.06.2015 US 201562185678 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DUFFEY, MATTHEW O.;
ENGLAND, DYLAN;
FREEZE, SCOTT;
HU, ZHIGEN;
LANGSTON, STEVEN P.;
MCINTYRE, CHARLES;
MIZUTANI, HIROTAKE;
ONO, KOJI y
XU, HE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 754 359 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

Compuestos heteroarilo útiles como inhibidores de la enzima activadora SUMO

5 Introducción

El modificador pequeño similar a la ubiquitina (SUMO) es un miembro de la familia de proteínas similares a la ubiquitina (Ubl) que se conjuga covalentemente a las proteínas celulares de manera similar a la conjugación Ub (Kerscher, O., Felberbaum, R. y Hochstrasser, M. 2006. Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 22:159-80). Las células de mamíferos expresan tres isoformas principales: SUMO1, SUMO2 y SUMO3. SUMO2 y SUMO3 comparten ~95% de homología de secuencia de aminoácidos pero tienen ~45% de homología de secuencia con SUMO1 (Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H. P., Fukuda-Kamitani, T., and Yeh, E. T. 1998. Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins. *J Biol Chem.* 273(18):11349-53). Las proteínas SUMO pueden conjugarse con un solo residuo de lisina de una proteína (monosumoilación) o con una segunda proteína SUMO que ya está conjugada con una proteína que forma una cadena SUMO (polisumoilación). Solamente SUMO2/3 pueden formar tales cadenas porque poseen sitios de modificación SUMO de consenso interno (Tatham, M. H., Jaffray, E., Vaughan, O. A., Desterro, J. M., Botting, C. H., Naismith, J. H., Hay, R. T. 2001. Polymeric chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9. *J Biol Chem.* 276(38):35368-74). Se encuentra una isoforma adicional, SUMO4, en las células de riñón, nodo linfático y bazo, pero no se sabe si SUMO4 puede conjugarse con proteínas celulares.

SUMO1, SUMO2 y SUMO3 se activan de manera dependiente de ATP por la enzima activadora de SUMO (SAE). SAE es un heterodímero que consiste en SAE1 (subunidad enzimática activadora de SUMO 1) y SAE2 (UBA2). SAE, como otras enzimas activadoras de E1, usa ATP para adenilar el residuo de glicina C-terminal de SUMO. En una segunda etapa, se forma entonces un intermedio de tioéster entre la glicina C-terminal de SUMO y un residuo de cisteína en SAE2. A continuación, SUMO se transfiere del E1 al residuo de cisteína de la enzima conjugadora de SUMO (E2), UBC9. A diferencia de la ruta Ub que contiene muchas enzimas E2, Ubc9 es actualmente la única enzima conjugadora conocida para SUMO y funciona con las proteínas SUMO1, SUMO2 y SUMO3. Las proteínas SUMO se conjugan luego con la proteína diana, ya sea directamente o junto con una ligasa E3, a través de la formación de enlaces isopeptídicos con el grupo amino épsilon de una cadena lateral de lisina en una proteína diana. Se han identificado varias ligasas SUMO E3, incluidas las proteínas PIAS (inhibidor de la proteína del transductor de señal activado y activador de la proteína de transcripción) y la proteína de unión a Ran 2 (RanBP2) y peine múltiple 2 (Pc2) (Johnson, E. S., and Gupta, A. A. 2001. An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins. *Cell.* 106(6):735-44; Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A.; Melchior, F. 2002. The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity. *Cell.* 108(1):109-20; Kagey, M. H., Melhuish, T. A., and Wotton, D. 2003. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3. *Cell.* 113(1):127-37). Una vez unido a los objetivos celulares, SUMO modula la función, la localización subcelular, la formación compleja y/o la estabilidad de las proteínas del sustrato (Müller, S., Hoege, C., Pyrowolakis, G., and Jentsch, S. 2001. SUMO, ubiquitin's mysterious cousin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2(3):202-10). La conjugación de SUMO es reversible a través de la acción de enzimas des-sumoilantes llamadas SENPs (Hay, R. T. 2007. SUMO-specific proteases: a twist in the tail. *Trends Cell Biol.* 17(8):370-6) y las proteínas SUMO pueden luego participar en ciclos de conjugación adicionales.

La conjugación SUMO iniciada por SAE desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos celulares, incluida la regulación del ciclo celular, la regulación transcripcional, el direccionamiento de proteínas celulares, el mantenimiento de la integridad del genoma, la segregación cromosómica y la estabilidad de la proteína (Hay, R. T. 2005. SUMO: a history of modification. *Mol Cell.* 18(1):1-12; Gill, G. 2004. SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms? *Genes Dev.* 18(17):2046-59). Por ejemplo, la conjugación SUMO provoca cambios en la localización subcelular de RanGAP1 al direccionarlo al complejo de poros nucleares (Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., and Melchior, F. 1997. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2. *Cell.* 88(1):97-1070). La sumoilación contrarresta la ubiquitinación y subsecuentemente bloquea la degradación de I κ B, regulando así negativamente la activación de NF- κ B (Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T. 1998. La modificación SUMO-1 de I κ B inhibe la activación de NF- κ B. *Mol Cell.* 2 (2): 233-9). Se ha informado que la sumoilación desempeña un papel importante en la transcripción que exhibe efectos tanto represivos como estimuladores. Muchos de los nodos transcripcionales que se modulan juegan papeles importantes en el cáncer. Por ejemplo, la sumoilación estimula las actividades transcripcionales de factores de transcripción tales como p53 y HSF2 (Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A., Lane, D. P., and Hay, R. T. 1999. SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. *EMBO J.* 18(22):6455-61; Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M. J., Park-Sarge, O. K., Sarge, K. D. 2001. Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription factor. *J Biol Chem.* 276(21):18513-8). En contraste, la conjugación SUMO reprime las actividades transcripcionales de factores de transcripción tales como LEF (Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R. 2001. PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies. *Genes Dev.* 15(23):3088-103) y c-Myb (Bies, J., Markus, J. and Wolff, L. 2002. La unión covalente de la proteína SUMO-1 al dominio regulador negativo del factor de transcripción c-Myb modifica su estabilidad y capacidad de transactivación. *J Biol Chem.* 277 (11): 8999-9009). Por lo tanto, la conjugación SUMO

controla la expresión génica y las rutas de control del crecimiento que son importantes para la supervivencia de las células cancerosas.

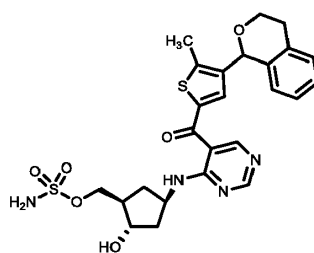
Se ha observado una expresión alterada de los componentes de la ruta SAE en una variedad de tipos de cáncer: (Moschos, S. J., Jukic, D. M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., and Becker, D. 2010. Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues. *Hum Pathol.* 41(9):1286-980); incluyendo mieloma múltiple (Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimmatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., and Munshi, N. C. 2010. The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome. *Blood.* 115(14):2827-34); y cáncer de mama (Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., and Su, F. X. 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. *Chin J Cancer.* 30(9):638-44), además, los estudios preclínicos indican que los cánceres provocados por Myc pueden ser especialmente sensibles a la inhibición de SAE (Kessler, J. D., Kahle, K. T., Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Schmitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L., Bernardi, R. J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiff, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., and Westbrook, T. F. 2012. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram es required for Myc-driven tumorigenesis. *Science.* 335(6066):348-53; Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I., Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., and Keller, U. 2014. Myc-induced SUMOylation es a therapeutic vulnerability for B-cell lymphoma. *Blood.* 124(13):2081-90). Dado que la conjugación SUMO regula las funciones celulares esenciales que contribuyen al crecimiento y la supervivencia de las células tumorales, el direccionamiento a SAE podría representar una metodología para tratar trastornos proliferativos tales como el cáncer.

Los inhibidores de SAE también pueden ser aplicables para el tratamiento de otras enfermedades y condiciones fuera de la oncología. Por ejemplo, SUMO modifica proteínas que juegan un papel importante en enfermedades neurodegenerativas (Steffan, J. S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L. C., Slepko, N., Illes, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y. Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P. P., Thompson, L. M., Marsh, J. L. 2004. SUMO modification of Huntington and Huntington's disease pathology. *Science.* 304(5667):100-4); Dorval, V., and Expresiónr, P. E. 2006. Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of natively unfolded proteins tau and alpha-synuclein. *J Biol Chem.* 281(15):9919-24; Ballatore, C., Lee, V. M., and Trojanowski, J. Q. 2007. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci.* 8(9):663-72). También se ha informado que la sumoilación desempeña un papel importante en la infección viral patógena, la inflamación y la función cardíaca (Lee, H. R., Kim, D. J., Lee, J. M., Choi, C. Y., Ahn, B. Y., Hayward, G. S., and Ahn, J. H. 2004. Ability of the human cytomegalovirus IE1 protein to modulate sumoylation of PML correlates with its functional activities in transcriptional regulation and infectivity in cultured fibroblast cells. *J Virol.* 78(12):6527-42; Liu, B., and Shuai, K. 2009. Summon SUMO to wrestle with inflammation. *Mol Cell.* 35(6):731-2; Wang, J., and Schwartz, R. J. 2010. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. *Circ Res.* 107(1):19-29).

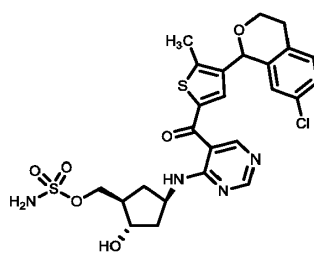
El documento US 2008/051404 divulga compuestos que inhiben las enzimas activadoras de E1, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para usar los compuestos. El documento WO 2015/002994 divulga compuestos que son útiles como inhibidores de la Enzima Activadora de Sumo (SAE).

Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar nuevos inhibidores de SAE que posean buenas propiedades terapéuticas, especialmente para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos.

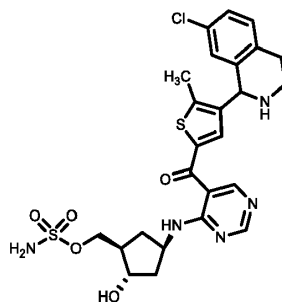
Esta solicitud proporciona entidades químicas que son inhibidores de SAE y, en consecuencia, son útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos. Las entidades químicas de la presente divulgación se seleccionan de:



I-256;



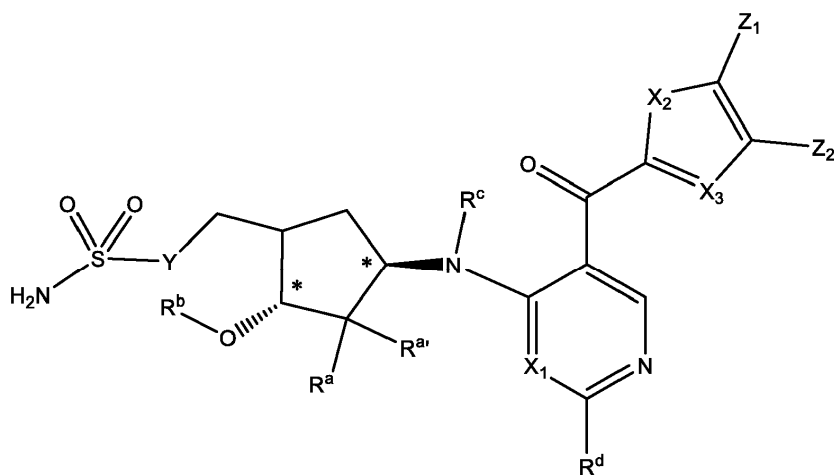
I-257;



I-263;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se describen en este documento, para fines de referencia, las entidades químicas representadas por la Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas

en donde:

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

Y es -O-, -CH₂-, o -N(H)-;

R^a es hidrógeno, fluoro, -NH₂, o hidroxil;

R^{a'} es hidrógeno o fluoro, siempre que cuando R^a sea -NH₂ o hidroxilo, R^{a'} es hidrógeno;

R^b es hidrógeno o, junto con el oxígeno al que está unido, forma un profármaco;

R^c es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R^d es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$, o alquilo C_{1-4} ;

X_1 es C(H), C(F), o N;

5 X_2 es S o O;

X_3 es C(R^{x3}) o N;

R^{x3} es hidrógeno, metilo, o halógeno;

10 Z_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, R^{z3} , $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$, o $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} es un fenilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

15 en donde Z_1 no es hidrógeno, halógeno, metilo, o ciano si Z_2 es hidrógeno o metilo; y

(a) Z_2 es un sistema de anillo que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido fusionado a

20 (i) un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un arilo o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido para formar un grupo bicíclico; o

25 (ii) un heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido o un arilo o heteroarilo de 10 miembros opcionalmente sustituido para formar un grupo tricíclico;

O

30 (b) Z_2 es $L-R^e$ en donde L es $-L_1-$, $-V_1-L_2-$, o $-L_1-V_1-L_2-$;

L_1 es una cadena alquilenos C_{1-3} en donde 1 o 2 átomos de carbono saturados están opcionalmente sustituidos con (R^f) (R^f) y en los que hay opcionalmente uno o dos grados de insaturación;

35 cada R^f es independientemente hidrógeno; hidroxilo; $-N(R^h)$ (R^h); alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; $-O-$ alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; o, junto con R^f y el átomo de carbono al que están unidos, forman $=CH_2$, o un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede ser protonado o alquilado C_{1-4}), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo;

40 cada R^f es independientemente hidrógeno; alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; $-O-$ alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; o, junto con R^f y el átomo de carbono al que están unidos, forman $=CH_2$, o un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede ser protonado o alquilado C_{1-4}), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo; en donde si R^f es hidroxilo, R^f no es $-O-C_{1-4}$ alifático opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo;

R^h y R^h son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

50 V_1 es $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-N(R^g)-$;

L_2 es una cadena de alquilenos C_{0-2} en donde un átomo de carbono saturado está opcionalmente sustituido con (R^f)(R^f);

R^g es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

55 bien sea (i) R^e es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$, o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido,

con la condición de que R^e no sea hidrógeno si R^f y R^f están presentes y forman un anillo

60 O (ii) R^e es un anillo seleccionado de arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado a un segundo arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

65 O

Z₂ es hidrógeno.

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 es un patrón de XRD del compuesto I-257b Forma 1.

La Figura 2 es un patrón de XRD del compuesto I-263a Forma 1.

La Figura 3 es un patrón de XRD del compuesto la Forma 1 de I-256b.

10 La Figura 4 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para I-263a Forma 1.

La Figura 5 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para I-263a Forma 1.

15 La Figura 6 muestra un patrón Raman para la Forma 1 de I-263a que incluye datos en la región de 500 cm⁻¹ a 3000 cm⁻¹.

La Figura 7 muestra un patrón Raman para la Forma 1 de I-263a que incluye datos en la región de 200 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹.

20 La Figura 8 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para I-257b Forma 1.

La Figura 9 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para I-257b Forma 1.

25 La Figura 10 muestra un patrón Raman para I-257b Form 1 que incluye datos en la región de 500 cm⁻¹ a 3000 cm⁻¹.

La Figura 11 muestra un patrón Raman para I-257b Forma 1 que incluye datos en la región de 200 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹.

La Figura 12 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 1 de I-256b.

30 La Figura 13 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma 1 de I-256b.

La Figura 14 es un patrón de XRD del compuesto I-263a Forma 2.

35 La Figura 15 es un patrón de XRD del compuesto la Forma 3 de I-263a.

La Figura 16 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para la Forma 3 de I-263a.

La Figura 17 muestra un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para la Forma 3 de I-263a.

40 Descripción detallada

Como se usa en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique otra cosa.

45 Como se describe en el presente documento, las entidades químicas de la presente divulgación pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes, tal como se divulgan en general anteriormente, o como se ejemplifica por clases, subclases y especies particulares divulgadas en el presente documento. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido" ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que un radical hidrógeno de la

50 unidad estructural designada se reemplaza con el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución dé como resultado una entidad química estable o químicamente viable. El término "sustituible", cuando se usa en referencia a un átomo designado, significa que unido al átomo hay un radical hidrógeno, cuyo átomo de hidrógeno puede ser reemplazado con el radical de un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una

55 posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser bien sea igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta divulgación son, por ejemplo, aquellas que dan como resultado la formación de entidades químicas estables o químicamente viables.

60 Una entidad química estable o una entidad química factible químicamente es aquella en la que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente -80°C a aproximadamente + 40°C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana, o una entidad química que mantiene su integridad el tiempo suficiente para ser útil para la administración terapéutica o profiláctica a un paciente.

65

La expresión "uno o más sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un número de sustituyentes que es igual de uno al número máximo de sustituyentes posibles con base en número de sitios de unión disponibles, siempre que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y viabilidad química.

5 Como se usa en el presente documento, el término "seleccionado independientemente" significa que se pueden seleccionar los mismos valores o diferentes para múltiples instancias de una variable dada en una sola entidad química.

10 Como se usa en el presente documento, "un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene de 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico parcialmente insaturado o aromático de 8-10 miembros que tiene de 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre" incluye anillos cicloalifáticos, heterocíclicos, arilo y heteroarilo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "aromático" incluye grupos arilo y heteroarilo como se describe generalmente a continuación y en el presente documento.

20 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en este documento, significa un hidrocarburo C_{1-12} de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido, o un hidrocarburo cíclico C_{1-12} que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo", "cicloalifático", "cicloalquilo" o "cicloalquenilo"). Por ejemplo, grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales, ramificados o cíclicos opcionalmente sustituidos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. A menos que se especifique otra cosa, en diversas realizaciones, los grupos alifáticos tienen 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 o 1-2 átomos de carbono.

25 El término "alquilo", usado solo o como parte de una unidad estructural mayor, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 o 1-2 átomos de carbono.

30 El término "alquenilo", usado solo o como parte de una unidad estructural mayor, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un doble enlace y que tiene 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4 o 2-3 átomos de carbono.

35 El término "alquinilo", usado solo o como parte de una unidad estructural mayor, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un triple enlace y que tiene 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4 o 2-3 átomos de carbono.

40 Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico", utilizados solos o como parte de una unidad estructural mayor, se refieren a un sistema de anillo alifático cíclico saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono en el anillo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-8 o 3-6 átomos de carbono en el anillo. Los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo opcionalmente sustituidos. Los términos "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo", "carbociclo" o "carbocíclico" también incluyen anillos bicíclicos puenteados o fusionados opcionalmente sustituidos que tienen 6-12, 6-10 o 6-8 átomos de carbono en el anillo, en donde cualquier anillo individual en el sistema bicíclico tiene 3-8 átomos de carbono en el anillo.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo saturado opcionalmente sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de anillos de cicloalquilo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

55 El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Ejemplos de anillos de cicloalquenilo monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

60 Los términos "haloalifático", "haloalquilo", "haloalquenilo" y "haloalcoxi" se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I. El término "fluoroalifático" se refiere a un haloalifático en el que el halógeno es flúor, incluidos los grupos alifáticos perfluorados. Ejemplos de grupos fluoroalifáticos incluyen, sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

65 El término "heteroátomo" se refiere a uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluida cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno

sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de una unidad estructural mayor, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refieren a una unidad estructural de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido que comprende uno a tres anillos aromáticos. En al menos una realización, el grupo arilo es un grupo arilo C₆₋₁₀. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo o antraceno opcionalmente sustituidos. Los términos "arilo" y "ar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo de arilo se fusiona con uno o más anillos cicloalifáticos para formar una estructura cíclica opcionalmente sustituida tal como un anillo de tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El término "arilo" se puede usar indistintamente con los términos "grupo arilo", "anillo arilo" y "anillo aromático".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales independientemente está opcionalmente sustituido. En al menos una realización, el grupo aralquilo es arilo C₆₋₁₀ alquilo C₁₋₆, que incluye, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de una unidad estructural mayor, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, tal como 5, 6, 9, o 10 átomos en el anillo; que tiene 6, 10 o 14 electrones pi compartidos en un arreglo cíclico; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, por ejemplo mono-, bi- o tricíclico, tal como mono- o bicíclico. En el contexto de entidades "heteroar", el término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre, e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre, y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y también puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido. Cuando un heteroarilo está sustituido por un grupo hidroxilo, también incluye su tautómero correspondiente. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en el presente documento, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocicloalifático. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las porciones alquilo y heteroarilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a una unidad estructural heterocíclica monocíclica estable de 3 a 8 miembros o bicíclica de 7 a 10 miembros que está ya sea saturada o parcialmente insaturada, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, por ejemplo uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, por ejemplo mono-, bi- o tricíclico, y tal como mono- o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas. Además, un anillo heterocíclico también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico se fusiona con uno o más anillos de arilo.

Como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a una unidad estructural de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir unidades estructurales aromáticas (por ejemplo, arilo o heteroarilo), como se define aquí.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquilenilo" es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en donde n es un entero positivo, tal como de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquilenilo opcionalmente sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de metileno hidrógeno se reemplazan opcionalmente con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos a continuación para un grupo alifático sustituido y también incluyen los descritos en la especificación aquí. Se apreciará

que dos sustituyentes del grupo alquileo pueden tomarse juntos para formar un sistema de anillo. En ciertas realizaciones, dos sustituyentes pueden tomarse juntos para formar un anillo de 3-7 miembros. Los sustituyentes pueden estar en el mismo átomo o en átomos diferentes.

5 Una cadena de alquileo también puede ser opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena de alquileo es "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad interna de metileno es interrumpida por el grupo funcional. Ejemplos de "grupos funcionales de interrupción" adecuados se describen en la especificación y las reivindicaciones aquí, e incluyen enlaces dobles y/o triples entre carbonos en la cadena de alquileo.

10 Para fines de claridad, todos los grupos bivalentes descritos en este documento, incluidos, por ejemplo, los enlazadores de cadena de alquileo descritos anteriormente, deben leerse de izquierda a derecha, con una lectura correspondiente de izquierda a derecha de la fórmula o estructura en la que la variable aparece.

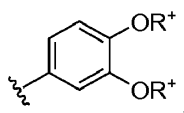
15 Un grupo arilo (que incluye aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (que incluye heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes y, por lo tanto, puede estar "opcionalmente sustituido". Además de los sustituyentes definidos anteriormente y aquí, los sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo también incluyen y generalmente se seleccionan de-halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{R}^+)=\text{C}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^+$, $-\text{OR}^+$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_3\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^+$, y $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, en donde R^+ , independientemente, es hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos las presencias independientes de R^+ se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. Cada R° es, independientemente, un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido.

25 Un grupo alifático o heteroalifático, o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes y, por lo tanto, puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se defina otra cosa anteriormente y en el presente documento, los sustituyentes adecuados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático se seleccionan de los listados anteriormente para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo e incluyen adicionalmente lo que sigue: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^+)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^+$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^+$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$ o $=\text{N}-\text{R}^*$ donde R° se define anteriormente, y cada R^* se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

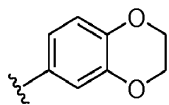
35 Además de los sustituyentes definidos anteriormente y en el presente documento, los sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático también incluyen y se seleccionan generalmente de $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$, o $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$; en donde cada R^+ se define anteriormente. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heterocíclico o heterocíclico no aromático también puede oxidarse para formar la entidad química N-hidroxi o N-óxido correspondiente. Un ejemplo no limitativo de tal heteroarilo que tiene un átomo de nitrógeno del anillo oxidado es N-oxidopiridilo.

40 Como se detalla anteriormente, en algunas realizaciones, dos presencias independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de manera similar en la especificación y las reivindicaciones de la presente memoria), se toman junto con su (s) átomo (s) intermedio (s) para formar un anillo monocíclico o bicíclico seleccionado de 3 a 13 miembros cicloalifáticos, heterociclilo de 3 a 12 miembros, que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

45 Los anillos de ejemplo que se forman cuando dos presencias independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de manera similar en la especificación y las reivindicaciones de este documento), se toman junto con sus átomos intervinientes, pero no se limitan a lo siguiente: a) dos presencias independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de manera similar en la especificación o reivindicaciones de este documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $\text{N}(\text{R}^+)_2$, donde ambas presencias de R^+ se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos presencias independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de manera similar en la especificación o las reivindicaciones de este documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con ambos átomos para formar un anillo, por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos presencias de OR^+



estas dos presencias de R⁺ se toman junto con los átomos de oxígeno a los que se unen para formar un anillo fusionado de 6 miembros que contiene oxígeno:



Se apreciará que se pueden formar una variedad de otros anillos (por ejemplo, anillos espiro y puenteados) cuando se toman dos presencias independientes de R⁺ (o cualquier otra variable definida de manera similar en la especificación y las reivindicaciones de este documento) junto con sus átomos intervinientes y que los ejemplos detallados anteriormente no pretenden ser limitantes.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, (Z) y (E) isómeros de doble enlace, e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de las presentes entidades químicas están dentro del alcance de la presente divulgación. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de las entidades químicas divulgadas en el presente documento están dentro del alcance de la presente divulgación. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también incluyen entidades químicas que difieren solo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, las entidades químicas que tienen las estructuras actuales donde hay un reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o un reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta divulgación. Tales entidades químicas son útiles, como un ejemplo no limitante, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Debe entenderse que, cuando una entidad química divulgada tiene al menos un centro quiral, la presente divulgación abarca un enantiómero de inhibidor libre del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del inhibidor y mezclas enriquecidas en un enantiómero en relación con su isómero óptico correspondiente. Cuando una mezcla se enriquece en un enantiómero en relación con sus isómeros ópticos, la mezcla contiene, por ejemplo, un exceso enantiomérico de al menos 50%, 75%, 90%, 95%, 99% o 99.5%.

Los enantiómeros de la presente divulgación pueden resolverse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados o complejos diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral, por ejemplo, sílica con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, se pueden sintetizar enantiómeros específicos mediante síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Cuando una entidad química divulgada tiene al menos dos centros quirales, la presente divulgación abarca un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libres de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en las que un diastereómero está enriquecido en relación con los otros diastereómeros y mezclas de pares diastereoméricos en los que un par diastereomérico está enriquecido en relación con los otros pares diastereoméricos. Cuando una mezcla está enriquecida en un diastereómero o pares diastereoméricos en relación con los otros diastereómeros o pares diastereoméricos, la mezcla se enriquece con el diastereómero o pares diastereoméricos representados o referenciados en relación con otros diastereómeros o pares diastereoméricos para la entidad química, por ejemplo, por un exceso molar de al menos 50%, 75%, 90%, 95%, 99% o 99.5%.

Los pares diastereoisoméricos pueden separarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada par pueden separarse como se describió anteriormente. Los procedimientos específicos para separar cromatográficamente pares diastereoméricos de precursores usados en la preparación de entidades químicas divulgadas en el presente documento se proporcionan en los ejemplos de este documento.

Para evitar dudas, para las entidades químicas descritas aquí, donde la entidad química es un diastereómero único y se conoce la configuración absoluta de los centros quirales, el nombre de la entidad química refleja la configuración asignada en cada centro estereoquímico; por ejemplo, entidad química I-43: sulfamato de {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxyciclopentil}metilo. Cuando la entidad química es una mezcla

de dos o más diastereómeros, el nombre refleja las dos o más posibilidades al usar "y" entre los nombres de los diastereómeros individuales que forman la mezcla; por ejemplo, entidad química I-1:

5 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo y

sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidrox ciclopentil]metilo.

10 La entidad química de la presente divulgación es:

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

15 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, la entidad química es:

25 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

30 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 En algunas realizaciones, se proporciona una entidad química la cual es

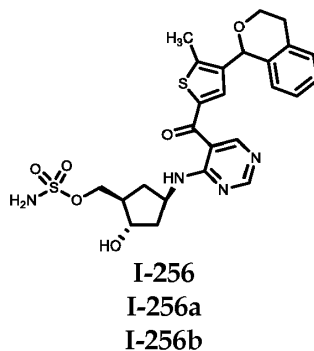
I-256b sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

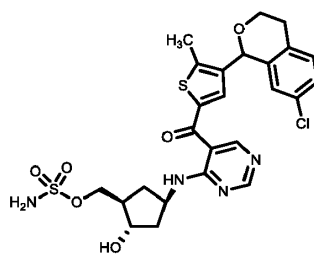
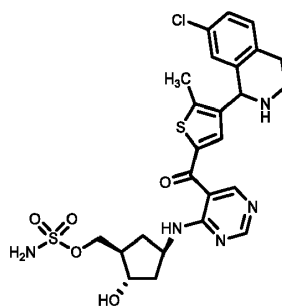
I-257b sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

I-263a sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Ejemplos representativos de las entidades químicas de la divulgación se muestran a continuación en la Tabla 1.



**I-257****I-257a****I-257b****I-263a****I-263b**

5 Las entidades químicas en la Tabla 1 también pueden identificarse mediante los siguientes nombres químicos:

Compuesto No.	Nombre
I-256	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo y sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-256a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-256b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-257	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo y sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-257a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-257b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-263a	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo
I-263b	sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidrox ciclopentil]metilo

Se apreciará que las entidades químicas de esta divulgación pueden derivarse en grupos funcionales para proporcionar derivados de profármacos que sean capaces de volver a convertirse en las entidades químicas originales in vivo. Ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles. Más específicamente, el profármaco de la entidad química de esta divulgación puede ser un éter o éster del grupo -

OH de la entidad química. Los profármacos pueden ser aquellos en los que R^b es $-C(O)-R^{bx}$, en donde R^{bx} tiene los valores descritos en este documento, como se discutió anteriormente. Adicionalmente, los expertos en la técnica conocen diversas metodologías para proporcionar profármacos, como se describe en, por ejemplo, Li et al., "Prodrugs of Nucleoside Analogues for Improved Oral Absorption and Tissue Targeting," J. Pharm. Sci. 97, 1109-34 (2008); Rautio et al., "Prodrugs: design and clinical applications," Nat. Rev. Drug Discovery 7, 255-270 (2008); and Rautio, Prodrugs and Targeted Delivery, Wiley-VCH (2011) (ISBN-10: 3527326030).

Como se usa en el presente documento, "cristalino" se refiere a un sólido en el que los átomos, moléculas o iones constituyentes se empaquetan en un patrón tridimensional repetitivo ordenado regularmente que tiene una estructura química muy regular. En particular, un compuesto cristalino o sal podría producirse 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 barrido DSC). Los seudopolimorfos son típicamente solvatos diferentes de un material y, por lo tanto, las propiedades de los seudopolimorfos difieren entre sí. Por lo tanto, cada polimorfo y pseudopolimorfo distinto se considera una forma cristalina distinta en el presente documento.

"Sustancialmente cristalino" se refiere a compuestos o sales que son al menos un porcentaje en peso cristalino particular. En algunas realizaciones, el compuesto o sal es sustancialmente cristalino. Ejemplos de una forma cristalina o sustancialmente cristalina incluyen una única forma cristalina o una mezcla de diferentes formas cristalinas. Los 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, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 70% cristalinas. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 80% cristalinas. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 85% cristalinas. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 90% cristalinas. En algunas realizaciones, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 95% cristalinas.

El término "hidrato" incluye, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos, sesquihidratos, dihidratos y trihidratos. En algunas realizaciones, un hidrato, tal como un sesquihidrato, puede prepararse por cristalización de una entidad química divulgadas en el presente documento a partir de etanol/agua destilada. En algunas realizaciones, se puede preparar un hidrato por cristalización de una entidad química divulgada en el presente documento a partir de regulador de citrato acuoso 50 mM a aproximadamente pH 4.5.

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

Algunas realizaciones están dirigidas a compuestos o sales en las que al menos un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino. Algunas realizaciones están dirigidas a un compuesto o sal en el que al menos un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino. Los porcentajes en peso particulares 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 una combinación de la forma amorfa del compuesto o sal, y una o más formas cristalinas del compuesto o sal excluyendo la forma cristalina designada.

Cuando se identifica una forma cristalina de un compuesto o sal utilizando una o más temperaturas a partir de un perfil de DSC (por ejemplo, inicio de transición endotérmica, fusión, etc.), se entiende que cada uno de los valores de temperatura significa el valor dado $\pm 2^\circ\text{C}$.

Cuando se identifica una forma cristalina de un compuesto o sal usando uno o más picos de un patrón Raman expresado como cm^{-1} , se entiende que significa el valor dado $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$, a menos que se exprese otra cosa.

Formas en estado sólido de I-257b. En este documento se proporciona una diversidad de información de caracterización, la cual es suficiente, pero no todo lo que es necesario, para describir el compuesto anhidro cristalino de la Forma 1 1-257 ("I-257b Forma 1").

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 1 del compuesto I-257b obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 1 incluyen los listados en la tabla a continuación.

Ángulo (2 Theta)°	Intensidad relativa
7.0	2.7%
9.4	5.6%
10.2	7.5%
13.0	13.4%

(continuación)

Ángulo (2 Theta)°	Intensidad relativa
14.5	62.5%
17.5	10.5%
18.2	15.4%
18.6	96.8%
19.1	29.0%
20.7	41.5%
21.4	23.8%
21.7	74.8%
22.6	53.9%
24.0	30.0%
24.8	19.1%
25.2	100.0%
25.8	27.2%
26.7	12.6%
27.0	5.9%
27.9	38.0%
29.1	2.7%

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico a un ángulo 2θ de 25.2°. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 25.2° y 18.6°. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 25.2°, 21.7°, 18.6° y 14.5°. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 25.2°, 21.7°, 18.6°, 14.5°, 22.6°, 20.7° y 27.9°. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 25.2°, 21.7°, 18.6°, 14.5°, 22.6°, 20.7°, 27.9°, 24.0°, 19.1°, 25.8° y 21.4°. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.1^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.2^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.3^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 1.

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $14.5 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 4.1°, 7.2° y 10.7° con respecto 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 que informa la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 14.2°, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 18.3°, 21.4° y 24.9°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 14.3°, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 18.4°, 21.5° y 25.0°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 14.4°, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 18.5°, 21.6° y 25.1°; etc. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $14.5 \pm 0.3^\circ$, y que tiene picos en ángulos 2θ de 4.1°, 6.2°, 7.2°, 8.1°, 10.7° y 13.4° con respecto al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $14.5 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 4.1°, 4.6°, 6.2°, 6.9°, 7.2°, 8.1°, 9.5°, 10.7°, 11.3° y 13.4° con respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considere que informa la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 25.2°, entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -3.5°, -6.6° y -10.7° con respecto al pico de referencia.

En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación es o comprende la Forma 1 de I-257b sustancialmente cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 70% en peso de la Forma 1 de I-257b cristalina, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 80% en peso de la Forma 1 de I-257b cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo

con la divulgación comprende al menos el 90% en peso de la Forma 1 de I-257b cristalina, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 95% en peso de la Forma 1 de I-257b cristalina.

La Figura 8 muestra un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma 1 de I-257b. El termograma DSC traza el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura es de aproximadamente 10°C/min. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 8. La Figura 8 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 57.8°C y pico a aproximadamente 83.2°C. La Figura 8 también muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 135.0°C y pico a aproximadamente 143.8°C. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un inicio de aproximadamente 57.8°C. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 83.2°C. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un inicio de aproximadamente 135.0°C. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 143.8°C.

La Figura 9 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 1 de I-257b. El termograma de TGA traza el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura es de aproximadamente 10°C/min. La Figura 9 muestra aproximadamente 2.7% de pérdida de peso a 79.5°C. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 9. En algunas realizaciones, la Forma de I-257b 1 se caracteriza por un perfil de TGA que tiene una pérdida de peso de aproximadamente el 2.7% a 79.5°C.

La Figura 10 muestra un patrón Raman de la Forma 1 de I-257b que incluye datos en la región de 500 cm⁻¹ a 3000 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 10. La Figura 11 muestra un patrón Raman de la Forma 1 de I-257b que incluye datos en la región de 200 cm⁻¹ a 1600 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 11)

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1450 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1572 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1422 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 754 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con picos en 1450, 1572, 1422 y 754 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con picos en 1450, 1572 y 1422 cm⁻¹. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por un patrón Raman con picos a 1450 y 1572 cm⁻¹.

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-v):

(I-i) un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 25.2°, 21.7°, 18.6° y 14.5°;

(I-ii) un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 8;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 9;

(I-iv) un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 10;

(I-v) un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 11)

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por al menos cuatro de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-257b se caracteriza por las cinco características (I-i)-(I-v).

Formas en estado sólido de I-263a. En este documento se proporciona una diversidad de información de caracterización, la cual es suficiente, pero no todo lo que es necesario, para describir el compuesto anhídrido I-263a cristalino de la Forma 1 ("Forma 1 de I-263a").

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 1 del compuesto I-263a obtenido usando radiación CuKα. Los picos identificados en la Figura 2 incluyen los listados en la tabla a continuación.

Ángulo (2 Theta)	Intensidad relativa
4.7	8.1%
7.1	11.7%
9.5	10.8%
9.7	13.1%
13.3	5.5%
14.1	9.0%
15.1	18.5%
16.3	13.7%
17.0	13.6%
17.7	6.6%
17.9	12.6%
18.2	12.0%
18.9	29.4%
19.5	37.2%
20.1	10.1%
20.5	9.2%
21.6	100.0%
22.6	7.2%
23.5	14.6%
24.6	6.1%
26.3	19.6%
27.2	21.2%
28.8	13.6%

- En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico a un ángulo 2θ de 21.6° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.6° y 19.5° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.6° , 19.5° , 18.9° y 27.2° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.6° , 19.5° , 18.9° , 27.2° , 26.3° , 15.1° y 23.5° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.6° , 19.5° , 18.9° , 27.2° , 26.3° , 15.1° , 23.5° , 16.3° , 17.0° , 28.8° y 9.7° . En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.1^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.2^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.3^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 2.
- En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $18.9 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 0.6° , 2.7° y 8.3° con respecto 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 que informa la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.6° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 19.2° , 21.3° y 26.9° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.7° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 19.3° , 21.4° y 27.0° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.8° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 19.4° , 21.5° y 27.1° ; etc. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $18.9 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de -3.8° , 0.6° , 2.7° , 4.6° , 7.4° , y 8.3° con respecto al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $18.9 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de -9.2° , -3.8° , -2.6° , -1.9° , 0.6° , 2.7° , 4.6° , 7.4° , y 8.3° con respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considere que informa la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los

picos relativos se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 21.6° , entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -2.7° , -2.1° y 5.6° con respecto al pico de referencia.

En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación es o comprende la Forma 1 de I-263a sustancialmente cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 70% en peso de la Forma 1 de I-263a cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 80% en peso de la Forma 1 de I-263a cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 90% en peso de la Forma 1 de I-263a cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 95% en peso de la Forma 1 de I-263a cristalina.

La Figura 4 muestra un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma 1 de I-263a. El termograma de DSC traza el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio de tasa de temperatura es de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 4. La Figura 4 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 179.4°C y pico a aproximadamente 184.0°C . La Figura 4 también muestra un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 279.0°C y pico a aproximadamente 282.4°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un inicio de aproximadamente 179.4°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 184.0°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento exotérmico con un inicio de aproximadamente 279.0°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 282.4°C .

La Figura 5 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 1 de I-263a. El termograma de TGA traza el porcentaje de pérdida de peso 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 5 muestra aproximadamente un 0.9% de pérdida de peso a 170.4°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 5. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un perfil de TGA que tiene una pérdida de peso de aproximadamente el 0.9% a 170.4°C .

La Figura 6 muestra un patrón Raman de la Forma 1 de I-263a que incluye datos en la región de 500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 6. La Figura 7 muestra un patrón Raman de la Forma 1 de I-263a que incluye datos en la región de 200 cm^{-1} a 1600 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 7)

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1441 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1604 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1583 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman con un pico a 1381 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la forma I-263a 1 se caracteriza por un patrón Raman con picos en 1441 , 1604 , 1583 y 1381 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman con picos en 1441 , 1604 y 1583 cm^{-1} . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por un patrón Raman con picos en 1441 y 1604 cm^{-1} .

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-v):

(I-i) un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.6° , 19.5° , 18.9° y 27.2° ;

(I-ii) un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 4;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 5;

(I-iv) un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 6;

(I-v) un patrón Raman sustancialmente como se muestra en la Figura 7)

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por al menos cuatro de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-263a se caracteriza por las cinco características (I-i)-(I-v).

En algunas realizaciones, la entidad química I-263a es un hidrato. En algunas realizaciones, la entidad química I-263a es un sesquihidrato. En algunas realizaciones, la entidad química I-263a es un hidrato que comprende entre 2 y 3 equivalentes de H₂O.

5 Forma 2 de I-263a. En este documento se proporciona una variedad de información de caracterización, que es suficiente, pero no toda necesaria, para describir el compuesto cristalino de sesquihidrato de Forma de 2 I-263a ("Forma 2 de I-263a"). La Forma 2 de I-263a se puede preparar por cristalización de I-263a a partir de un sistema disolvente que contiene agua (por ejemplo, agua destilada) y un disolvente orgánico tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, formamida o 1,4-dioxano.

10 La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 2 de I-263a obtenida usando radiación CuK α . Los picos identificados en la Figura 14 incluyen los listados en la tabla a continuación.

Ángulo (2 Theta)	Intensidad relativa
3.1	21.4%
9.4	6.2%
10.1	4.4%
10.9	12.7%
11.9	11.2%
13.0	32.8%
14.2	4.0%
15.5	5.9%
16.8	6.0%
17.9	7.3%
19.0	100.0%
19.5	4.4%
20.4	4.2%
21.1	10.2%
22.0	28.3%
22.4	12.2%
22.9	6.0%
24.0	9.4%
25.1	10.2%
26.2	11.6%
27.1	14.0%
31.4	6.3%

15 En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico a un ángulo 2 θ de 19.0°. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2 θ de 19.0° y 13.0°. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2 θ de 19.0°, 13.0°, 22.0° y 3.1°. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2 θ de 19.0°, 13.0°, 22.0°, 3.1°, 27.1°, 10.9° y 22.4°. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2 θ de 19.0°, 13.0°, 22.0°, 3.1°, 27.1°, 10.9°, 22.4°, 26.2°, 11.9°, 25.1° y 21.1°. En algunas realizaciones, los ángulos 2 θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.1^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2 θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.2^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2 θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.3^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2 θ de $3.1 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2 θ de 9.9°, 15.9° y 18.9° con respecto 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

que informa la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 2.8° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 12.7° , 18.7° y 21.7° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 2.9° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 12.8° , 18.8° y 21.8° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 3.0° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 12.9° , 18.9° y 21.9° ; etc. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $3.1 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 7.8° , 9.9° , 15.9° , 18.9° , 19.3° y 24.0° con respecto al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $3.1 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 7.8° , 8.8° , 9.9° , 15.9° , 18.0° , 18.9° , 19.3° , 22.0° , 23.1° y 24.0° con respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considere que informa la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 19.0° , entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -15.9° , -6.0° y 3.0° con respecto al pico de referencia.

Las mediciones de Karl Fischer de la Forma 2 de I-263a muestran un contenido de agua de aproximadamente 4.8%. Un perfil de análisis térmico gravimétrico (TGA) de la Forma 2 de I-263a puede mostrar que el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura es de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$, es aproximadamente un 5% en pérdida de peso a 50.7°C . El perfil de TGA también puede mostrar que el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, el cambio de tasa de temperatura es de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$, es aproximadamente 10.1% de pérdida de peso a 252.8°C . Un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma 2 de I-263a puede mostrar lo siguiente con respecto al flujo de calor en función de la temperatura de una muestra de la Forma 2 de I-263a, el cambio de tasa de temperatura es de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$. En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 47.7°C . En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 60.7°C . En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 73.8°C . En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 132.9°C . En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 149.3°C .

En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-iv):

(I-i) un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 3.1° , 13.0° , 19.0° y 22.0° como se muestra en la Figura 14;

(I-ii) un perfil de DSC caracterizado por al menos dos de un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 47.7°C , un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 60.7°C , un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 73.8°C , un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 132.9°C , y un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 149.3°C ;

(I-iii) un perfil de TGA caracterizado por al menos uno de aproximadamente 5% de pérdida de peso a 50.7°C y aproximadamente 10.1% de pérdida de peso a 252.8°C

(I-iv) un contenido de agua de aproximadamente 4.8% de acuerdo con las mediciones de Karl Fischer.

En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-iv). En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-iv). En algunas realizaciones, la Forma 2 de I-263a se caracteriza por las cuatro características (I-i)-(I-iv).

Forma 3 de I-263a. En este documento se proporciona una diversidad de información de caracterización, la cual es suficiente, pero no toda necesaria, para describir el compuesto cristalino de hidrato de Forma 3 de I-263a ("Forma 3 de I-263a"). La Forma 3 de I-263a se puede preparar por cristalización de I-263a a partir de regulador de citrato acuoso 50 mM a aproximadamente pH 4.5.

La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 3 de I-263a obtenida usando radiación $\text{CuK}\alpha$. Los picos identificados en la Figura 15 incluyen los listados en la tabla a continuación.

Ángulo (2θ)	Intensidad relativa
9.0	14.0%
9.9	19.8%
12.4	23.2%
14.6	14.9%
15.6	100.0%

(continuación)

Ángulo (2 Theta)	Intensidad relativa
16.2	55.0%
17.1	18.8%
17.8	24.1%
18.0	44.1%
18.3	21.9%
19.2	35.0%
19.4	27.0%
20.0	39.3%
20.3	26.7%
20.7	26.3%
21.3	18.4%
21.8	25.6%
22.3	29.2%
23.1	31.4%
23.9	15.4%
24.9	17.9%
25.4	25.6%
27.2	13.2%

En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico en un ángulo 2θ 15.6°. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 15.6° y 16.2°. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 15.6°, 16.2°, 18.0° y 20.0°. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 15.6°, 16.2°, 18.0°, 19.2°, 20.0°, 22.3° y 23.1°. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 15.6°, 16.2°, 18.0°, 19.2°, 20.0°, 22.3°, 23.1°, 20.3°, 20.7°, 21.8° y 25.4°. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.1^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.2^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.3^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 14.

En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $15.6 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 0.6°, 2.4° y 4.4° con respecto 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 que informa la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 15.3°, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 15.9°, 17.7° y 19.7°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 15.4°, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 16.0°, 17.8° y 19.8°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 15.5°, los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 16.1°, 17.9° y 19.9°; etc. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $15.6 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 0.6°, 2.4°, 3.6°, 4.4°, 6.7° y 7.5° con respecto al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $15.6 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 0.6°, 2.4°, 3.6°, 4.4°, 4.7°, 5.1°, 6.2°, 6.7°, 7.5° y 9.8° en relación con el pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considere que informa la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.0°, entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -2.4°, -1.8° y 2.0° con respecto al pico de referencia.

La Figura 16 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 3 de I-263a. El termograma de TGA traza el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura es de aproximadamente 10°C/min. La Figura 16 muestra aproximadamente un 7.6% de pérdida de peso a 110.3°C. La Figura 16 también muestra aproximadamente 15.2% de pérdida de peso a 237.8°C. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 16. En algunas

realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de TGA que muestra aproximadamente un 7.6% de pérdida de peso a 110.3°C. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de TGA que muestra una pérdida de peso de aproximadamente el 15.2% a 237.8°C. La pérdida de peso de aproximadamente 7.6% a 110.3°C que se muestra en el perfil de TGA es consistente con un contenido de agua de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 equivalentes molares de H₂O.

La Figura 17 muestra un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma 3 de I-263a. El termograma DSC traza el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, el cambio de la tasa de temperatura es de aproximadamente 10°C/min. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 17. La Figura 17 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 50.1°C y pico a aproximadamente 72.3°C. La Figura 4 también muestra un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 148.0°C y pico a aproximadamente 164.3°C. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un inicio de aproximadamente 50.1°C. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 72.3°C. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento exotérmico con un inicio de aproximadamente 148.0°C. En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 164.3°C.

En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a del compuesto I-101 se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-iii):

(I-i) un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 15.6°, 16.2°, 18.0° y 20.0° como se muestra en la FIGURA 15;

(I-ii) un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la FIGURA 17;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIGURA 16.

En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-iii). En algunas realizaciones, la Forma 3 de I-263a se caracteriza por las tres características (I-i)-(I-iii).

Formas en estado sólido de I-256b. En este documento se proporciona una diversidad de información de caracterización, que es suficiente, pero no todo lo que es necesario, para describir el compuesto anhidro I-256b de la Forma 1 cristalina ("Forma 1 de I-256b").

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma 1 del compuesto I-256b obtenido usando radiación CuKα. Los picos identificados en la Figura 3 incluyen los listados en la tabla a continuación.

Ángulo (2 Theta)	Intensidad relativa
11.9	10.1%
14.8	9.9%
15.5	15.4%
16.3	37.4%
17.5	28.3%
18.7	34.8%
18.9	44.0%
19.7	20.2%
20.1	45.9%
20.6	30.0%
21.1	100.0%
21.8	15.1%
22.8	55.5%
23.3	32.1%
24.1	23.8%
25.8	10.2%

(continuación)

Ángulo (2 Theta)	Intensidad relativa
26.2	10.3%
27.0	38.3%
27.5	23.6%
27.8	19.6%
28.8	5.4%

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico a un ángulo 2θ de 21.1° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.1° y 22.8° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.1° , 22.8° , 20.1° y 18.9° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.1° , 22.8° , 20.1° , 18.9° , 27.0° , 16.3° y 18.7° . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.1° , 22.8° , 20.1° , 18.9° , 27.0° , 16.3° , 18.7° , 23.3° , 17.5° , 24.1° y 27.5° . En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.1^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.2^\circ$. En algunas realizaciones, los ángulos 2θ dados anteriormente tienen una tolerancia de error de $\pm 0.3^\circ$. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD sustancialmente como se muestra en la Figura 3.

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $18.9 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de 1.2° , 2.2° y 3.9° con respecto 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 que informa la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.6° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 19.8° , 20.8° y 22.5° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.7° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 19.9° , 20.9° y 22.6° ; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18.8° , los picos relativos tendrán ángulos 2θ de 20.0° , 21.0° y 22.7° ; etc. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $18.9 \pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de -2.6° , -0.2° , 1.2° , 2.2° , 3.9° y 8.1° con respecto al pico de referencia. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un patrón XRPD que tiene un pico de referencia con un ángulo 2θ de $\pm 0.3^\circ$, y tiene picos en ángulos 2θ de -2.6° , -1.4° , -0.2° , 1.2° , 2.2° , 3.9° , 4.4° , 5.2° , 8.1° y 8.6° en relación con el pico de referencia. Cualquiera de los picos que un experto en la técnica considere que informa la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 21.1° , entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -2.2° , -1.0° y 1.7° con respecto al pico de referencia.

En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación es o comprende la Forma 1 de I-256b sustancialmente cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 70% en peso de la Forma 1 de I-256b cristalina, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 80% en peso de la Forma 1 de I-256b cristalina. En algunas realizaciones, la entidad química de acuerdo con la descripción comprende al menos el 90% en peso de la Forma 1 de I-256b cristalina, la entidad química de acuerdo con la divulgación comprende al menos el 95% en peso de la Forma 1 de I-256b cristalina.

La Figura 12 muestra un perfil de calorimetría de barrido diferencial (DSC) de la Forma 1 de I-256b. 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 de I-256b se caracteriza por un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 12. La Figura 12 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 157.7°C y pico a aproximadamente 163.9°C . La Figura 12 también muestra un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 167.1°C y pico a aproximadamente 172.6°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un inicio de aproximadamente 157.7°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 163.9°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento exotérmico con un inicio de aproximadamente 167.1°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un perfil de DSC que tiene un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 172.6°C .

La Figura 13 muestra un perfil de análisis gravimétrico térmico (TGA) de la Forma 1 de I-256b. El termograma de TGA traza el porcentaje de pérdida de peso de la muestra en función de la temperatura, el cambio de la tasa de temperatura es de aproximadamente $10^\circ\text{C}/\text{min}$. La Figura 13 muestra aproximadamente un 0.3% de pérdida de peso a 141.3°C . En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra

en la Figura 13. En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por un perfil de TGA que tiene una pérdida de peso de aproximadamente 0.3% a 141.3°C.

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-iii):

(I-i) un patrón XRPD que tiene picos en ángulos 2θ de 21.1°, 22.8°, 20.1° y 18.9°;

(I-ii) un perfil de DSC sustancialmente como se muestra en la Figura 12;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 13)

En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-iii). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por al menos cuatro de las características (I-i)-(I-v). En algunas realizaciones, la Forma 1 de I-256b se caracteriza por las tres características (I-i)-(I-iii).

Como se discutió anteriormente, la presente divulgación proporciona entidades químicas que son útiles como inhibidores de SAE, y por lo tanto las presentes entidades químicas pueden ser útiles para tratar trastornos proliferativos, inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos.

Las entidades químicas y las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer. Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por una proliferación celular descontrolada o desregulada, una diferenciación celular disminuida, una capacidad inapropiada para invadir el tejido circundante y/o la capacidad de establecer un nuevo crecimiento en sitios ectópicos. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre (neoplasias hematológicas). El término "cáncer" abarca enfermedades de la piel, tejidos, órganos, huesos, cartílagos, sangre y vasos. El término "cáncer" abarca además los cánceres primarios y metastásicos.

En algunas realizaciones, por lo tanto, la presente divulgación proporciona la entidad química divulgada en el presente documento para uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica (como se describe en el presente documento) para uso en el tratamiento del cáncer que comprende la entidad química divulgada en el presente documento.

Ejemplos no limitantes de tumores sólidos que pueden tratarse con los inhibidores divulgados incluyen cáncer de páncreas; cáncer de vejiga, que incluye el cáncer de vejiga invasivo; cáncer colorrectal; cáncer de tiroides, cáncer gástrico, cáncer de mama, que incluye cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, que incluye el cáncer de próstata dependiente de andrógenos e independiente de andrógenos; cáncer renal, que incluye, por ejemplo, carcinoma metastásico de células renales; cáncer de hígado que incluye por ejemplo cáncer hepatocelular y conducto biliar intrahepático; cáncer de pulmón y bronquios, que incluye el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer de pulmón escamoso, carcinoma bronquioloalveolar (BAC), adenocarcinoma del pulmón y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC); cáncer de ovario, que incluye, por ejemplo, cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer de cuello uterino; cáncer uterino que incluye por ejemplo cuerpo uterino y cérvix uterino; cáncer endometrial; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello, que incluye, por ejemplo, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer nasofaríngeo, cavidad oral y faringe; melanoma; cáncer neuroendocrino, que incluye los tumores neuroendocrinos metastásicos; cáncer de cerebro, que incluye, por ejemplo, glioma/glioblastoma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme adulto y astrocitoma anaplásico adulto; neuroendocrino, incluyendo tumores neuroendocrinos metastásicos; cáncer de hueso; y sarcoma de tejidos blandos.

Ejemplos no limitantes de malignidades hematológicas que se pueden tratar con los inhibidores divulgados incluyen leucemia mieloide aguda (AML); leucemia mielógena crónica (CML), que incluye CML acelerada y fase blástica de CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin (HD); linfoma no Hodgkin (NHL), incluido el linfoma folicular y el linfoma de células del manto; linfoma de células B, que incluye el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL); linfoma de células T; mieloma múltiple (MM); amilosis; macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos (SMD), que incluyen anemia refractaria (RA), anemia refractaria con sideroblastos anillados (RARS), (anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB) y RAEB en transformación (RAEB-T); linfoma linfocítico pequeño (SLL); linfoma de zona marginal, mieloma múltiple latente y síndromes mieloproliferativos.

En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento del cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de NHL. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, linfoma de células del manto o linfoma de zona marginal. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para

el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) o linfoma linfocítico crónico (CLL). En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento del mieloma múltiple. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de ALL, AML o MDS.

En otras realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de trastornos inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos que incluyen, pero no se limitan a, alergias/anafilaxia, inflamación aguda y/o crónica, artritis reumatoide, trastornos de autoinmunidad, trombosis, hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedad de Huntington y Alzheimer.

Por consiguiente, en otro aspecto de la presente divulgación, se proporcionan composiciones farmacéuticas, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de las entidades químicas como se describe en el presente documento, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que algunas de las entidades químicas de la presente divulgación pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente divulgación, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, profármacos, sales, ésteres, sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, una entidad química como se describe en este documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares., y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal no tóxica de un éster de un compuesto de esta divulgación que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta divulgación o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Como se usa en este documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de SAE.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las entidades químicas de esta divulgación incluyen sales farmacéuticamente aceptables, tales como las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, amonio y N+(alquilo C₁₋₄)₄. La presente divulgación también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de las entidades químicas divulgadas en este documento. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite por tal cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación comprenden adicionalmente un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable el cual, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, ayudas de dispersión o suspensión, agentes con actividad de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1980) divulga diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con las entidades químicas de la presente divulgación, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseable o de otra manera al interactuar de manera perjudicial con cualesquier otros componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso esté dentro del alcance de la presente divulgación. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteínas

séricas, tales como albúmina sérica humana; sustancias reguladoras tales como fosfatos (que incluyen, pero no se limitan a soluciones reguladoras de fosfato), glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio; mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc; sílica coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilatos; ceras polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno; grasa de lana; azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio. Adicionalmente, también pueden estar presentes en la composición agentes colorantes; agentes de liberación; agentes de recubrimiento; agentes endulzantes, aromatizantes y perfumantes; conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio del formulador. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la divulgación comprenden un compuesto divulgado en el presente documento (5 mg/ml); sulfobutil éteres de β -ciclodextrina, sales de sodio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% p/v); la composición se ajusta a un pH de 2 +/- 0.2 usando HCl 25 mM y H₃PO₄; y agua para inyección (q.s. a un volumen de llenado, por ejemplo, 5 ml o 10 ml). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la divulgación comprenden un compuesto divulgado en el presente documento (10 mg/ml); sulfobutil éteres de β -ciclodextrina, sales de sodio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% p/v); la composición se ajusta a un pH de 2 +/- 0.2 utilizando H₃PO₄ 50 mM; y agua para inyección (q.s. a un volumen de llenado, por ejemplo, 10 ml).

También se describe en el presente documento un método para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio, cardiovascular o neurodegenerativo que comprende administrar una cantidad efectiva de una entidad química, o una composición farmacéutica a un sujeto que lo necesite. Una "cantidad efectiva" de la entidad química o composición farmacéutica puede ser esa cantidad efectiva para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio, infeccioso, neurológico o cardiovascular, o es esa cantidad efectiva para tratar el cáncer. En otras realizaciones, una "cantidad efectiva" de una entidad química puede ser una cantidad que inhibe la unión de SAE.

Las entidades y composiciones químicas, de acuerdo con la presente divulgación, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración efectiva para tratar la enfermedad. La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Las entidades químicas de la presente divulgación se formulan frecuentemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las entidades y composiciones químicas de la presente divulgación será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectivo específico para cualquier paciente u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad que se va a tratar y la gravedad de la enfermedad; la actividad de la entidad química específica empleada; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción de la entidad química específica empleada; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con la entidad química específica empleada, y factores similares bien conocidos en las artes médicas. El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, por ejemplo un mamífero, tal como un humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, pomadas, lociones, ungüentos o gotas), por vía bucal, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, hasta obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de las entidades químicas activas, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de una entidad química de la presente divulgación, a menudo es deseable retrasar la absorción de la entidad química de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción de la entidad química depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de entidad química administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo la entidad química en un vehículo de aceite. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulas de la entidad química en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de entidad química a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación de la entidad química. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la entidad química en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son, por ejemplo, supositorios que pueden prepararse mezclando las entidades químicas de la presente divulgación con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y libera la entidad química activa.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química activa se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar - agar, carbonato de calcio, patata o almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en donde liberan el ingrediente o ingredientes activos solamente, o por ejemplo, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Las entidades químicas activas también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química activa puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para tabletas y otras ayudas para la formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras,

las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en donde liberan el ingrediente o ingredientes activos solamente, o por ejemplo, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de una entidad química de la presente divulgación incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador necesario según se requiera. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de la presente divulgación. Adicionalmente, la presente divulgación contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de una entidad química al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden hacerse disolviendo o dispensando la entidad química en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo de la entidad química a través de la piel. La tasa puede controlarse proporcionando una membrana de control de la tasa o dispersando la entidad química en una matriz polimérica o gel.

En algunas realizaciones, una entidad química de la presente divulgación o una composición farmacéutica de la misma se administra junto con un agente anticancerígeno. Como se usa en el presente documento, el término "agente anticancerígeno" se refiere a cualquier agente que se administra a un sujeto con cáncer con el propósito de tratar el cáncer. La terapia combinada incluye la administración de los agentes terapéuticos concurrente o secuencialmente. Alternativamente, los agentes terapéuticos se pueden combinar en una composición que se administra al paciente.

En una realización, las entidades químicas de la presente divulgación se usan en combinación con otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional se selecciona de otros inhibidores de SAE. En otras realizaciones, una entidad química de la presente divulgación se administra junto con un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste en agentes citotóxicos, radioterapia e inmunoterapia. En algunas realizaciones, las entidades químicas de la presente divulgación se pueden usar en combinación con un régimen quimioterapéutico para el tratamiento del linfoma no Hodgkin en recaída/refractario que incluye DLBCL y CLL. Los regímenes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido), R-DHAP (rituximab, dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatino) y R-GDP (rituximab, gemcitabina, cisplatino y dexametasona). Se entiende que se pueden realizar otras combinaciones mientras permanezcan dentro del alcance de la invención.

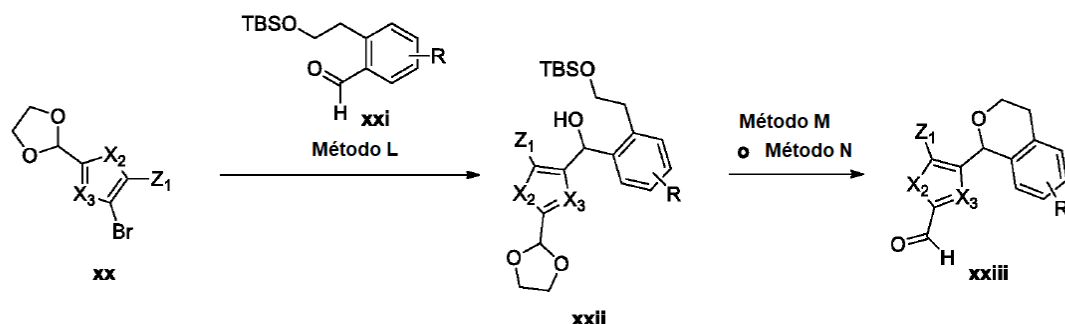
Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una terapia de combinación proporcionada, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclada junto con una entidad química de la presente divulgación. Si se administra como parte de una terapia de combinación, los dos agentes terapéuticos pueden presentarse de forma simultánea, secuencial o intermitente. La terapia de combinación se puede usar para cualquiera de las indicaciones terapéuticas descritas aquí. En algunas realizaciones, la terapia de combinación es para el tratamiento de un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer) en un paciente. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda.

También se describe en el presente documento un método para inhibir la actividad SAE en una muestra biológica o un paciente, cuyo método comprende administrar al paciente o poner en contacto dicha muestra biológica con una entidad química divulgada en el presente documento, o una composición que comprende dicha entidad química. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, generalmente incluye materiales in vivo, in vitro y ex vivo, y también incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material sometido a biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

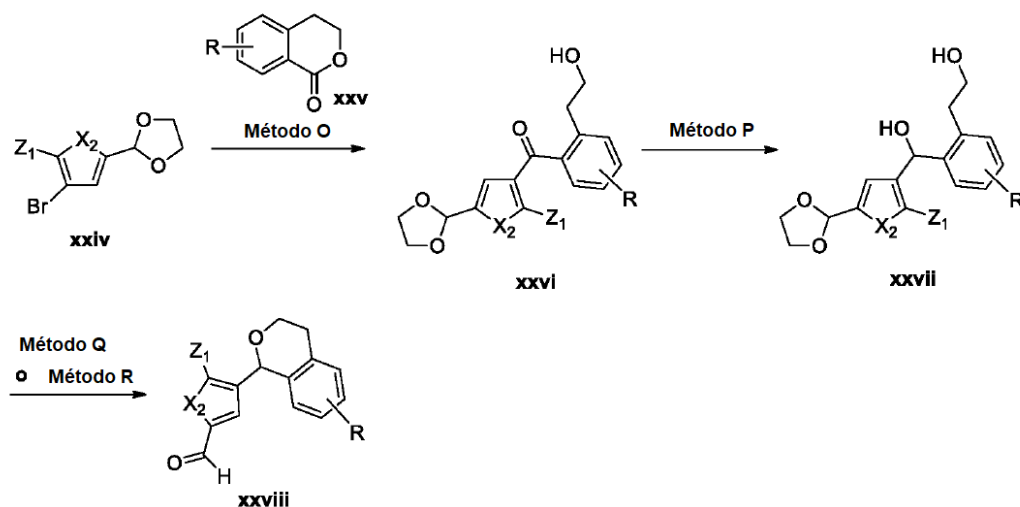
También se describe en el presente documento un kit que comprende recipientes separados en un único paquete, en el que se proporciona un compuesto divulgado en el presente documento o una composición farmacéutica y/o sal del mismo en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de uno o más trastornos, síntomas y enfermedades donde SAE juega un papel importante.

Métodos sintéticos generales e intermedios

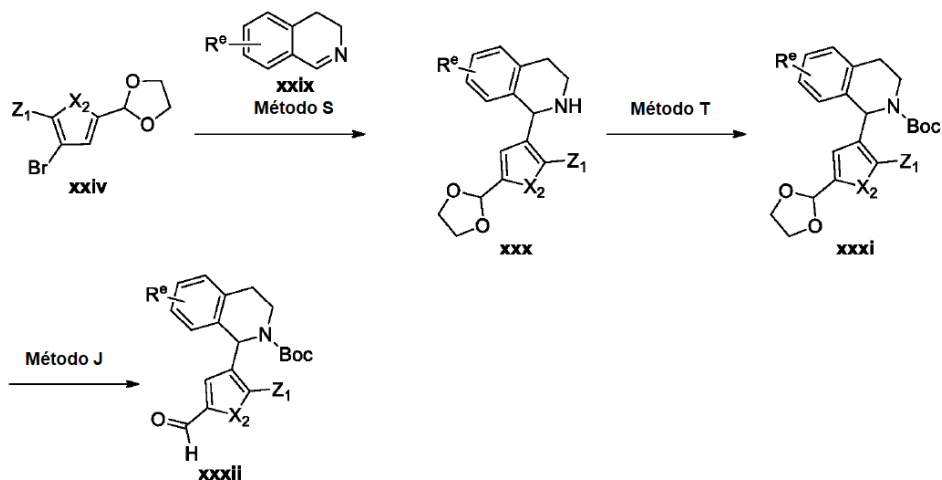
Las entidades químicas de la presente divulgación pueden ser preparadas por una persona con experiencia normal en la técnica a la luz de la presente divulgación y conocimiento en la técnica, y/o por referencia a los Esquemas mostrados a continuación y los ejemplos sintéticos. Rutas sintéticas de ejemplo se exponen en los Esquemas a continuación y en los Ejemplos.

Esquema 1: Método general para la preparación de aldehído sustituido con isocromano xxiii

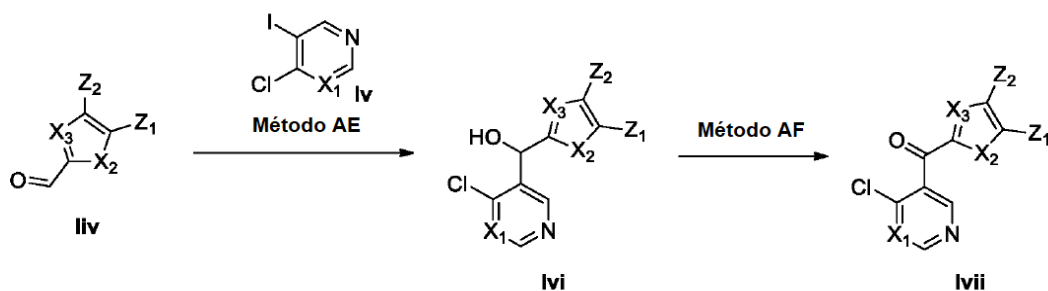
El Esquema 1 representa la síntesis de aldehídos xxiii sustituidos con un anillo de isocromano. La litiación de un bromuro xx apropiado usando alquil litio, tal como n-BuLi o t-BuLi seguido de la adición de un aldehído xxi da los alcoholes xxii (Método L). Bajo condiciones ácidas, tales como HCl acuoso/THF o TFA/agua, se producen ciclización y desprotección para formar el aldehído xxiii (Método M). Alternativamente, la desprotección de los silil éteres primarios, seguida de la activación de los alcoholes primarios, tal como la conversión al yoduro o mesilato, facilita la ciclización usando Ag_2O o una base tal como NaH en un solvente adecuado, tal como Et_2O o DMF. La desprotección de los acetales produce aldehídos xxiii (Método N).

Esquema 2: Método general para la preparación de aldehídos sustituidos con isocromano xxviii

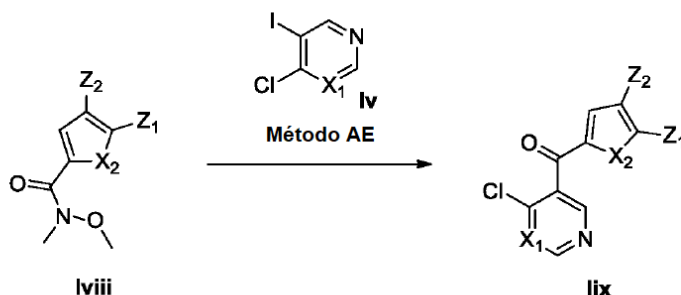
El Esquema 2 representa una síntesis alternativa de aldehídos xxviii sustituidos con un anillo de isocromano. La litiación de un bromuro apropiado usando alquil-litio, tal como n-BuLi o t-BuLi, a temperatura de frío seguido de la adición de lactonas xxv da las cetonas xxvi (Método O). La reducción de la cetona mediante un agente reductor, tal como NaBH_4 en un disolvente adecuado, tal como THF, proporciona alcoholes xxvii (Método P). Bajo condiciones ácidas, tales como ciclización y desprotección de HCl acuoso/THF o TFA/agua se producen para formar el aldehído xxviii (Método Q). Alternativamente, la activación de los alcoholes primarios, tal como la conversión al yoduro o mesilato, facilita la ciclización usando Ag_2O o una base tal como NaH en un disolvente adecuado, tal como Et_2O o DMF. La desprotección de los acetales bajo condiciones ácidas, tal como HCl/THF acuoso o TFA/agua produce aldehídos xxviii (Método R).

Esquema 3: Método general para la preparación de aldehído sustituido con tetrahydroisoquinolina xxxii

El Esquema 3 representa la síntesis de aldehídos xxxii, sustituidos con un anillo de tetrahydroisoquinolina. La litiación de un bromuro de heteroarilo apropiado usando alquil-litio, tal como n-BuLi o t-BuLi a temperatura de frío y la adición de dihydroisoquinolinas (imina) xxix en presencia de ácido de Lewis, tal como el complejo BF₃ Et₂O, da las tetrahydroisoquinolinas xxx (Método S). La protección de las aminas bajo condiciones generales, tal como (Boc)₂O/DMAP en acetonitrilo, proporciona carbamatos xxxi (Método T). La escisión del grupo acetal usando condiciones ácidas, tal como HCl acuoso/THF o resina de Dowex en un disolvente adecuado, tal como la acetona, proporciona los aldehídos xxxii (Método J).

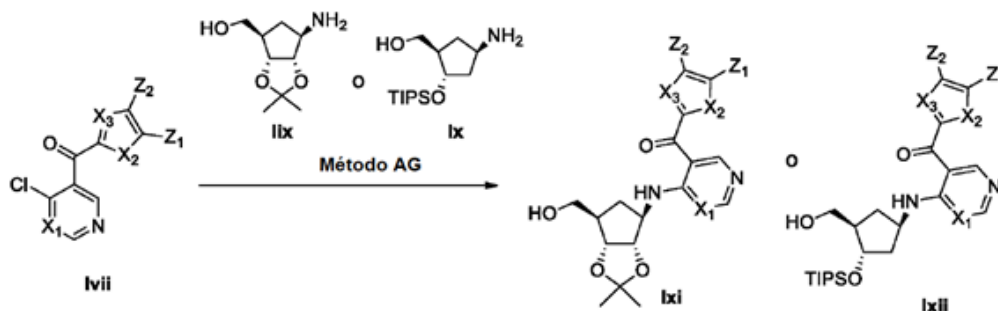
Esquema 4: Método general para la preparación de diaril cetonas lvii

El Esquema 4 representa la síntesis de intermediarios de diaril cetona lvii. La litiación de pirimidinas bis-halogenadas o piridinas lv puede ser seguida por la adición de los aldehídos liv para dar diaril alcoholes lvii (Método AE). La oxidación, por ejemplo, con MnO₂ o peryodinano de Dess-Martin proporciona diarilcetonas lvii (Método AF).

Esquema 5: Método general para la preparación de diaril cetonas lix

El Esquema 5 representa que también se puede acceder a las diarilcetonas lix mediante reacción de amidas Weinreb lviii con pirimidinas o piridinas bis-halogenadas lv (método AE).

5

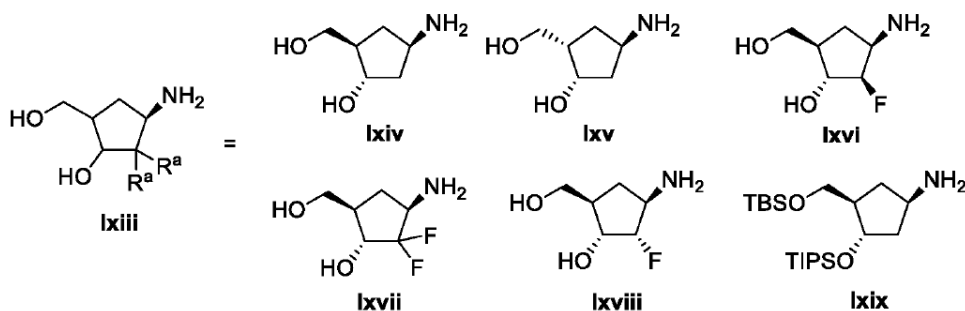
Esquema 2: Método general para la síntesis de ceto arilaminas lxi y lxii

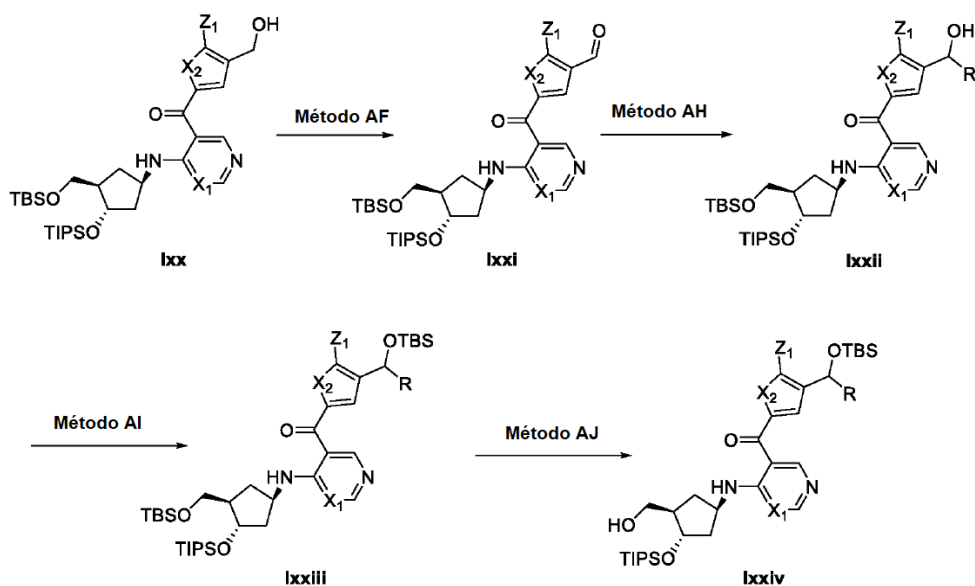
El Esquema 6 muestra una ruta sintética para la preparación de compuestos de fórmula lxi y lxii. Las diaril cetonas lvii pueden tratarse con aminas apropiadas, tales como (1R, 2S, 3R, 4R)-1-amino-2,3-(isopropilidenil) dihidroxi-4-hidroximetilciclopentano lix (preparado de acuerdo con Claiborne, CF et al. ; Publicación de solicitud PCT WO 2008/019124) o lx en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, DIEA o TEA en un disolvente polar, tal como iPrOH, PrOH, nBuOH o DMF (Método AG).

10

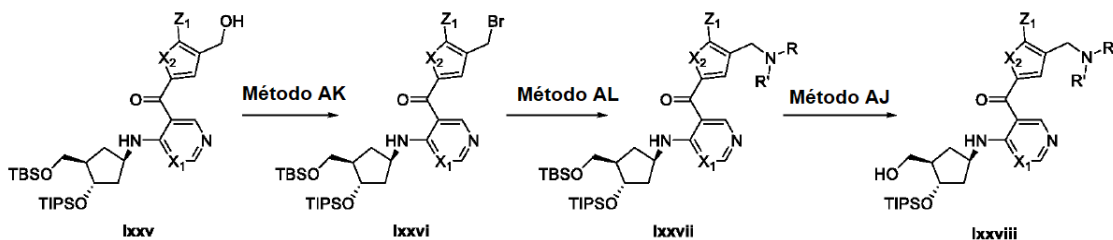
Se pueden usar aminas alternativas en esta reacción (Método AG, Esquema 6) tal como las mostradas por la fórmula general lxiii y representadas por lxiv a través de lxix en el Diagrama A a continuación. Las sales de la amina, tales como el hidrocloreuro, usualmente se pueden usar en esta reacción con los equivalentes apropiados de base. Para la amina lxiv véase: Ober, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149; para lxv véase: Armitage, I. et al. Publicación de solicitud de patente de EE. UU. 2009/0036678; para lxvi, lxvii, lxix véase: Biggadike, K. en al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554; Borthwick, A.D. y col. J. Med. Chem 1990, 33, 179-186.

15

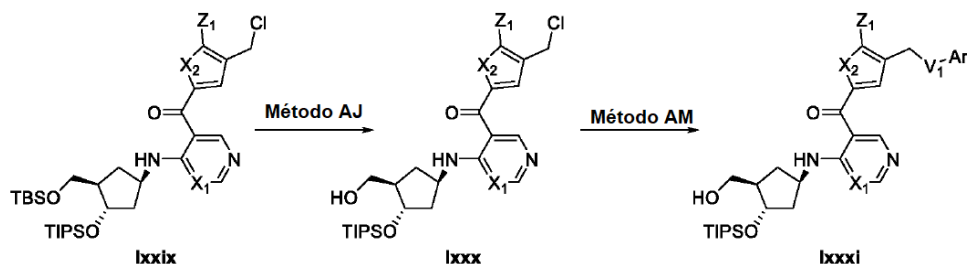
Diagrama A

Esquema 7: Método general para la preparación de intermedios de cetoarilo lxxiv

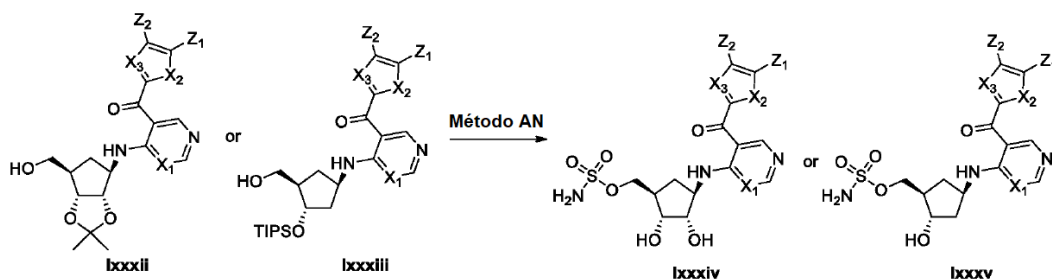
El Esquema 7 representa la síntesis de intermedios de di-aril cetona lxxiv. Los intermedios de alcohol lxx pueden oxidarse a los aldehídos lxxi (Método AF). Los aldehídos lxxi pueden hacerse reaccionar con reactivos de Grignard apropiados o reactivos de organolitio para dar compuestos de fórmula lxxii (Método AH). Una protección adecuada, tal como el grupo TBS o TIPS bajo condiciones generales (Método AI) y la desprotección del éter TBS primario bajo condiciones ácidas leves, tal como HCl acuoso al 1% en etanol, a temperatura de frío, da compuestos de fórmula lxxiv (Método AJ)

Esquema 8: Método general para la preparación de intermedios de cetoarilo lxxviii

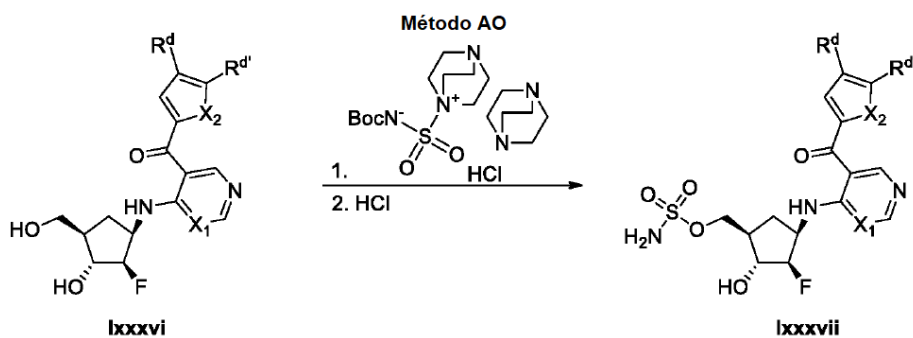
El Esquema 8 representa la síntesis de intermedios de cetoarilo lxxviii. Los intermedios de alcohol lxxv se activan, por ejemplo, mediante conversión al bromuro o cloruro bajo condiciones estándar, tales como PPh₃ con CBr₄ o CCl₄ en un disolvente adecuado, tal como DCM, para dar haluros de alquilo intermedios lxxvi (Método AK) y reaccionan con unas aminas apropiadas en presencia de una base, tal como DIEA o Et₃N para dar derivados de amina lxxvii (Método AL). Nucleófilos adicionales también pueden ser empleados. Por ejemplo, el bromuro se puede hacer reaccionar con un alcohol o alcóxido para dar éteres. El nucleófilo de nitrógeno puede ser parte de un anillo aromático, por ejemplo, un pirrol, imidazol o indol. Una estrategia adecuada de protección/desprotección tal como la que se muestra en el método AJ en el Esquema 8 proporciona los intermedios lxxviii.

Esquema 9: Método general para la preparación de intermedios de cetoarilo lxxxi

El Esquema 9 representa la síntesis de intermedios cetoarilo lxxxi donde V_1 es S u O. El alcohol se activa, por ejemplo, mediante conversión en bromuro o cloruro, y reacciona con alcohol apropiado o derivados de tior, tales como fenoles o bencenetioles opcionalmente sustituidos, para dar intermedios de éter o tio éter lxxxi.

Esquema 10: Método general para la preparación de derivados de sulfamato de las cetopiridinas

El Esquema 10 ilustra las síntesis de compuestos con estructura general lxxxiv y lxxxv. Una secuencia de dos etapas que consiste en sulfamación y desprotección completa la síntesis de cetopiridinas (cetopiridinas) lxxxiv y lxxxv. El acetónido se puede eliminar bajo condiciones ácidas, como HCl acuoso/THF o TFA/agua, y el grupo sililo se puede eliminar bajo condiciones ácidas, como HCl acuoso/THF H_3PO_4 /acetonitrilo o TFA/agua, o mediante el uso de una fuente de fluoruro adecuada, como TBAF o TASF. Si se usa un diol protegido con bis, como lxx, el grupo sililo (TBS) se puede eliminar selectivamente del alcohol primario (por ejemplo, condiciones ácidas leves a temperatura reducida, tal como HCl al 1% en EtOH a 4°C) antes de la sulfamación. Cuando se usan aminas con alcoholes no protegidos, tales como lxxv a lxxviii, se puede emplear una estrategia de grupo protector adecuada para dar el sulfamato deseado. Por ejemplo, la protección de los alcoholes libres se puede lograr mediante un tratamiento prolongado con TBSCl en DMF, que luego se somete a una desprotección selectiva del grupo sililo primario con ácido suave a temperatura reducida. La subsecuente sulfamación y desprotección proporciona el sulfamato deseado.

Esquema 11: Procedimiento para sulfamación selectiva

También se puede emplear un procedimiento de sulfamación selectiva como se muestra en el Esquema 11. El procedimiento emplea un reactivo de Burgess modificado (Armitage, I. et al. Org. Lett. 2012, 14, 2626-2629) seguido de tratamiento con ácido para desproteger el sulfamato (Método AO).

5 Preparación de entidades químicas de ejemplo

Definiciones

10	AA	método LCMS que usa acetato de amonio
	CAN	acetonitrilo
	aq	acuoso
15	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	BPR	regulador de retropresión
20	C	Celsius
	CBS	Corey-Bakshi-Shibata
	DCM	cloruro de metileno
25	DEA	dietilamina
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
30	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMA	dimetilacetamida
35	DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
	DME	dimetil éter
40	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetil sulfóxido
	EtOAc	acetato de etilo
45	FA	método LCMS que usa ácido fórmico
	FR	tasa de flujo
50	h	hora(s)
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IC ₅₀	concentración inhibitoria 50%
55	KHMDS	hexametildisilazida de potasio
	LAH	hidruro de litio y aluminio
60	LCMS	cromatografía líquida espectrometría de masas
	LC	cromatografía líquida
	m/z	masa a carga
65	min	minuto(s)

NBS N-bromosuccinimida

NCS N-clorosuccinimida

5 NMM N-metilmorfolina

NMP N-metilpirrolidona

Métodos analíticos

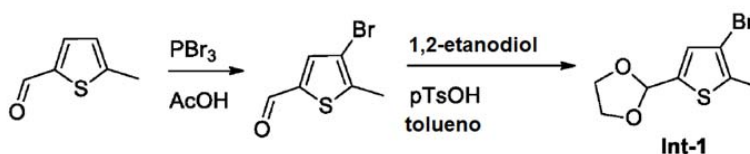
10 Condiciones de RMN: los espectros de ^1H RMN se ejecutan en un Bruker de 400 MHz a menos que se indique otra cosa.

Condiciones de LCMS:

15 Los espectros de LCMS se registran en un sistema LC Hewlett-Packard HP1100 o Agilent Serie 1100 conectado a un espectrómetro de masas Micromass utilizando columnas C18 en fase reversa. Se seleccionan diversos gradientes y tiempos de ejecución para caracterizar mejor los compuestos. Las fases móviles se basan en gradientes de ACN/agua y contienen bien sea ácido fórmico al 0.1% (los métodos indicaron FA) o acetato de amonio 10 mM (los métodos indicaron AA). Un ejemplo de un gradiente de solvente que se usa es 100% en fase móvil A (fase móvil A = 99% de agua + 1% de ACN + 0.1% de ácido fórmico) a 100% en fase móvil B (fase móvil B = 95% de ACN + 5% agua + 0.1% de ácido fórmico) a una tasa de flujo de 1 ml/min durante 16.5 min e.

25 Un experto en la técnica reconocerá que son posibles modificaciones del gradiente, la longitud de la columna y la tasa de flujo y que algunas condiciones pueden ser más adecuadas para la caracterización de compuestos que otras, dependiendo de la especie química que se analice.

Ejemplo 1: 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-1



30

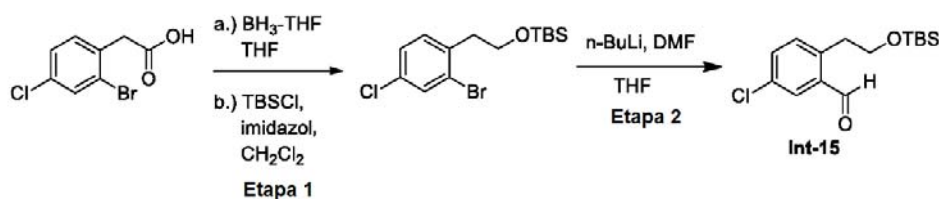
Etapas 1: 4-Bromo-5-metil-2-tiofenocarbaldehído

35 Un matraz de fondo redondo de 1000 ml se cargó con 5-metil-2-tiofenocarboxaldehído (15 g, 120 mmol) y ácido acético (200 ml, 4000 mmol). Se agregó tribromuro de piridinio (48.5 g, 137 mmol). Se calentó en un baño de aceite a 40°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (1 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado y luego con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento = 11.44 g). ^1H RMN (400 MHz, Acetona- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 2.52 (s, 3H).

Etapas 2: 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano

45 A un matraz de fondo redondo se añadió 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarbaldehído (4.23 g, 20.6 mmol), 1,2-etanodiol (7.80 ml, 1.40E2 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.39 g, 2.1 mmol) y 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo con una trampa Dean-Stark durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía (hexanos/EtOAc = 9/1 como eluyente) para dar 4.2 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 6.99 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 2.40 (s, 3H).

50 Ejemplo 11: 2-(2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-clorobenzaldehído Int-15



Etapa 1: [2-(2-Bromo-4-clorofenil)etoxi](tert-butil)dimetilsilano

A una solución de ácido (2-bromo-4-clorofenil)acético (25.0 g, 100 mmol en THF (400 ml, 5000 mmol) se agregó lentamente 1.0 M de borano en THF (120.2 ml, 120.2 mmol) a temperatura ambiente. Cuando cesó el burbujeo, la mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición lenta y cuidadosa de HCl 1.0 M en agua (300 ml, 300 mmol). El THF se eliminó al vacío y el residuo resultante se sometió a partición entre Et₂O y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x Et₂O. Los disolventes orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento crudo: 23.1 g.

A una solución del alcohol crudo producido anteriormente (23.5 g, 99.8 mmol) en DCM (435.2 ml, 6789 mmol) se le añadió 1H-imidazol (11.89 g, 174.6 mmol) seguido de cloruro de tert-butildimetilsililo (22.56 g, 149.7 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (250 ml) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ISCO (750 g, hexanos y luego EtOAc al 0-10%/hexanos durante 50 minutos) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 23.9 g (69% - 2 pasos). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.57 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

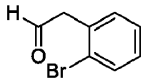
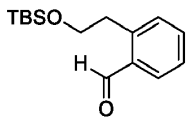
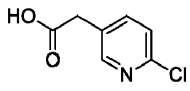
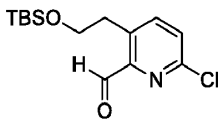
Etapa 2: Condiciones de reacción A (como se representa en el Ejemplo 11): 2-(2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-etil)-5-clorobenzaldehído

Una solución de [2-(2-bromo-4-clorofenil) etoxi](tert-butil)dimetilsilano (15.5 g, 44.3 mmol) en THF (197 ml, 2430 mmol) se enfrió hasta -78°C, en ese punto fue se añadieron 2.50 M de n-BuLi en hexano (24.8 ml, 62.0 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió DMF (5.15 ml, 66.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl (150 ml) y luego se calentó hasta ta. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (60 ml, suficiente para la disolución completa del sólido blanco). El THF se eliminó al vacío. El residuo acuoso se diluyó con Et₂O (300 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x Et₂O (70 ml cada una). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se cargó en la columna como una solución en hexano. Se realizó una cromatografía (columna de 330 g, EtOAc al 0-20%: hexanos durante 50 minutos) para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento = 12.7 g (96%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.25 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), -0.09 (s, 6H).

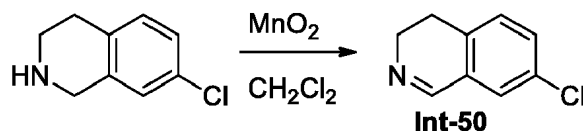
Condiciones alternativas para la Etapa 2: Condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada de referencia 8, a continuación): 3-(2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-6-cloropiridin-2-carbaldehído

A una solución enfriada a 0°C de N,N-dimetilaminoetanol (4.430 ml, 44.08 mmol) en hexano (25.0 ml, 191 mmol) se agregó una solución 2.5 M de n-BuLi en hexano (36.7 ml, 91.7 mmol), gota a gota durante 30 min a través de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y luego se enfrió hasta -78°C. A la mezcla resultante se le añadió una solución de 5-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-2-cloropiridina (4.00 g, 14.7 mmol) en hexano (25.0 ml, 191 mmol), gota a gota durante de 15 min, a través de jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora seguido de la adición de una solución de DMF (5.13 ml, 66.2 mmol) en THF (26 ml, 320 mmol), gota a gota durante 15 minutos, mediante una jeringa. La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 hora, luego se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 6.655 g de producto crudo como un aceite de color marrón. El material crudo se purificó por cromatografía en sílica gel ISCO eluyendo con EtOAc al 0-5% en hexanos para dar 2.439 g del compuesto del título (55%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.15 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H); LCMS (FA) M + 1 300.1.

Los compuestos listados en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita anteriormente a partir de los materiales de partida apropiados:

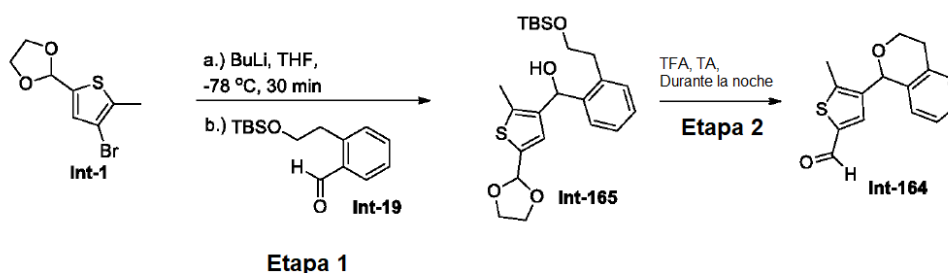
Entrada	Material de partida	Condiciones de reacción para la Etapa 2	Producto (Int #)	Datos de RMN
4		A	 Int-19	^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.38 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.91 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).
8		B	 Int-4	^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10.15 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.91 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), -0.00 (s, 6H)

Ejemplo 32: 7-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina Int-50



A una solución de 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1.15 g, 6.86 mmol) en DCM (70.0 ml, 1090 mmol) se añadió MnO_2 (5.96 g, 68.6 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ISCO (40 g, eluyendo con EtOAc al 50% en DCM, flujo de 50 ml/min) para dar 915 mg del compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 2.71 - 2.65 (m, 2H).

Ejemplo 96: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-164



Etapa 1 Condiciones de reacción A (como se representa en el Ejemplo 96): [2-(2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol Int-165

Se enfrió una solución de bromuro Int-1 (1.70 g, 6.82 mmol) en THF (26.6 ml, 328 mmol) hasta -78°C , y luego se añadieron 2.50 M de n-BuLi en hexano (2.940 ml, 7.349 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a -78°C . Luego se agregó una solución de aldehído Int-19 (1.39 g, 5.25 mmol) en THF (13.3 ml, 164 mmol), y la reacción se agitó durante 10 minutos a -78°C . La reacción se inactivó agregando salmuera y luego se calentó hasta ta. La mezcla acuosa se extrajo 2 x EtOAc. Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ISCO (columna de 80 g, EtOAc del 0 al 20% en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento = 1.96 g) que solidificó al reposar en el refrigerador durante el fin de semana. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

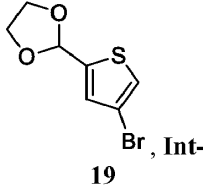
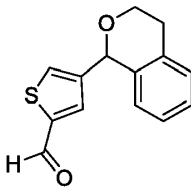
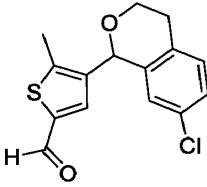
Etapa 2: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con [2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (1.96 g, 4.51 mmol) y TFA (6.60 ml, 85.7 mmol) a temperatura ambiente. La solución púrpura resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en NaHCO₃ acuoso saturado (~ 50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ISCO (columna de 40 g, EtOAc del 0 al 10% en hexano como eluente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón pálido (rendimiento = 1.03 g). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.73 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 6.75 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.21 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 3.97 (ddd, J = 11.4, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd, J = 15.9, 9.4, 5.4 Hz, 1H), 2.85 (dt, J = 16.6, 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).

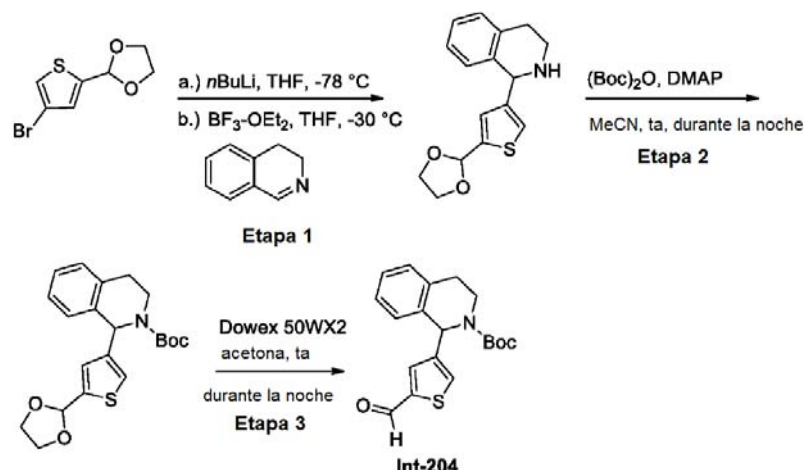
Condiciones alternativas para la Etapa 1. Condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada de referencia 1, a continuación): [2-(2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

Un matraz de 2 bocas de 250 ml secado al horno bajo nitrógeno se cargó con THF (100 ml) y se enfrió en un baño de hielo hasta -76°C. A esto se añadió n-BuLi 2.50 M en hexano (8.365 ml, 20.91 mmol) seguido de una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (4.565 g, 19.42 mmol) en THF en porciones pequeñas que mantienen la temperatura interna por debajo de -70°C. A continuación, se añadió rápidamente una solución de aldehído Int-19 (3.95 g, 14.9 mmol) en THF (5 ml, 60 mmol) en una sola porción, durante la cual la temperatura aumentó hasta -45°C. La reacción se inactivó inmediatamente mediante la adición lenta de solución saturada de cloruro de amonio, y luego se calentó hasta ta. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera; se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna con un gradiente de hexano/EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (rendimiento = 4.20 g). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7.36 - 7.21 (m, 5H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.11 - 6.06 (m, 1H), 6.06 - 6.02 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 3H), 4.08 - 4.02 (m, 2H), 3.96 - 3.93 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 0.93 - 0.77 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

Los compuestos listados en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 96 a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	Bromuro, aldehído (materiales de partida)	Condiciones de reacción para la Etapa 1	Producto (Int #)	Datos de caracterización
1	 Br, Int-19	B	 Int-166	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 245.1 (M+H)
7	Int-1, Int-15	A	 Int-172	LCMS (FA): <i>m/z</i> = 293.4, 295.5 (M+H)

Ejemplo de referencia 100: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-204



Etapa 1: 1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 Una solución de 3,4-dihidroisoquinolina (500 mg, 3.81 mmol) en THF (15.4 ml) se enfrió a -30°C . A esta solución se le añadió gota a gota eterato de trifluoruro de boro (0.53 ml, 4.19 mmol) a -30°C , y la mezcla se agitó durante 20 min. En un matraz separado de 2 cuellos de 50 ml, se agregaron 2.50 M de n-BuLi en hexano (1.83 ml, 4.57 mmol) a -78°C seguido de una solución de 2-(4-bromotien-2-il)-1, 3-dioxolano (1.08 g, 4.57 mmol) en THF (10.0 mL). Después de 10 5 minutos, se añadió suspensión de tefeno litiado a la solución anterior de complejo de dihidroisoquinolina $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ a -78°C . La reacción se agitó durante 20 minutos a -78°C y luego se inactivó mediante la adición de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0 a 5% de MeOH en DCM). Todas las fracciones con Rf que varían de 0.1 a 0.25 en TLC (5% MeOH en DCM, tinción de ninhidrina) se combinaron para dar 513 mg de una mezcla del compuesto del título y algunas impurezas como un sólido amorfo rojo. Esta mezcla se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: 1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

- 20 La mezcla cruda de la etapa 1 se disolvió en MeCN (6.97 ml), a la que se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.25 g, 5.72 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (2.33 mg, 19.1 μmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se inactivó mediante la adición de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 0 al 20% en hexano) para dar 393 mg (27% en 2 etapas) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.26 - 7.03 (m, 6H), 6.82 (s, 1H), 6.01 (s, 25 1H), 4.17 - 3.93 (m, 5H), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 9H); LCMS (FA): m/z = 388.3 (M+H).

Etapa 3 (Condiciones de reacción A, como en el Ejemplo de referencia 100): 1-(5-formil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

- 30 A una solución de 1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (393 mg, 1.01 mmol) en acetona (7.72 ml) se añadieron 500 mg de Dowex 50WX-2-200 (H) (resina ácida), y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un embudo de fritas de vidrio y la resina residual se enjuagó con acetona varias veces. Al filtrado se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (25.0 ml) y la mezcla se concentró a medio volumen al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 0 al 15% en hexano) para dar 319 mg (91%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 9.84 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30 - 7.07 (m, 5H), 6.48 - 6.23 (br s, 1H), 4.09 - 3.88 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 40 1H), 1.52 (s, 9H).

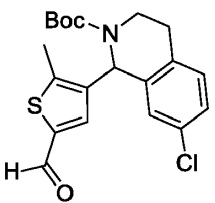
Condiciones alternativas para la Etapa 3.

- 45 Condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada 2, a continuación): 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (7.30 g, 16.7 mmol) en metanol (200 ml) y agua (20 ml) se añadió una solución de HCl (4.00 ml, 130 mmol) en metanol

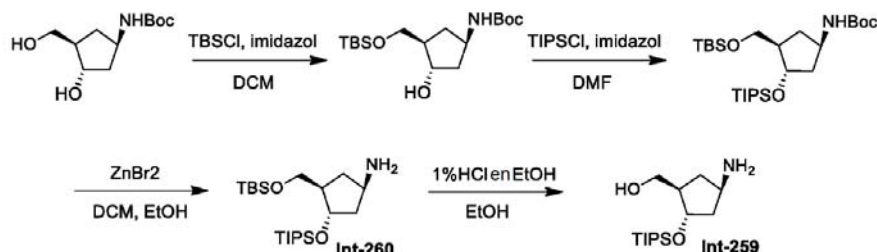
(200 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NaHCO₃ saturado con agitación durante 5 minutos. Se eliminó el MeOH al vacío, y la mezcla acuosa resultante se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (4.55 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (AA) M + Na 414.2

- 10 Los compuestos listados en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita en el Ejemplo de referencia 100 a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	Bromuro, imina (materiales de partida)	Condiciones de reacción para la Etapa 3	Producto (Int #)	Datos de caracterización
2	Int-1, Int-50	B	 Int-206	¹ H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414.2

Ejemplo 129: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol Int-259

15



Etapa 1: [(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

- 20 Una solución de [(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil] carbamato de *tert*-butilo (4.0 g, 17 mmol) (para la síntesis del material de partida, véase: Ober, M. et. Al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149.) e imidazol (1.4 g, 21 mmol) en DMF (40 ml) se diluyó con DCM (200 ml) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2.9 g, 19 mmol) como una solución en DCM (40 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 ml) y la mezcla se transfirió al embudo de decantación. La capa orgánica se recolectó y la capa de agua residual se extrajo con DCM (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en sílica gel para proporcionar el compuesto del título (5.21 g, 87%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 4.73 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.79 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 - 1.08 (m, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

30

Etapa 2: {(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato de *tert*-butilo

- 35 A una solución de [(1R,3R,4S)-3-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (3.8 g, 11 mmol) en DMF (57 ml) bajo una atmósfera de argón se añadió imidazol (2.25 g, 33 mmol) seguido de triisopropilclorosilano (4.7 ml, 22 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 61 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (150 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre sílica gel para proporcionar el compuesto del título (5.13 g, 93%) como un aceite incoloro. ¹H RMN

(CDCl₃) δ 4.90 (s, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.75 - 3.44 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.96 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 - 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)

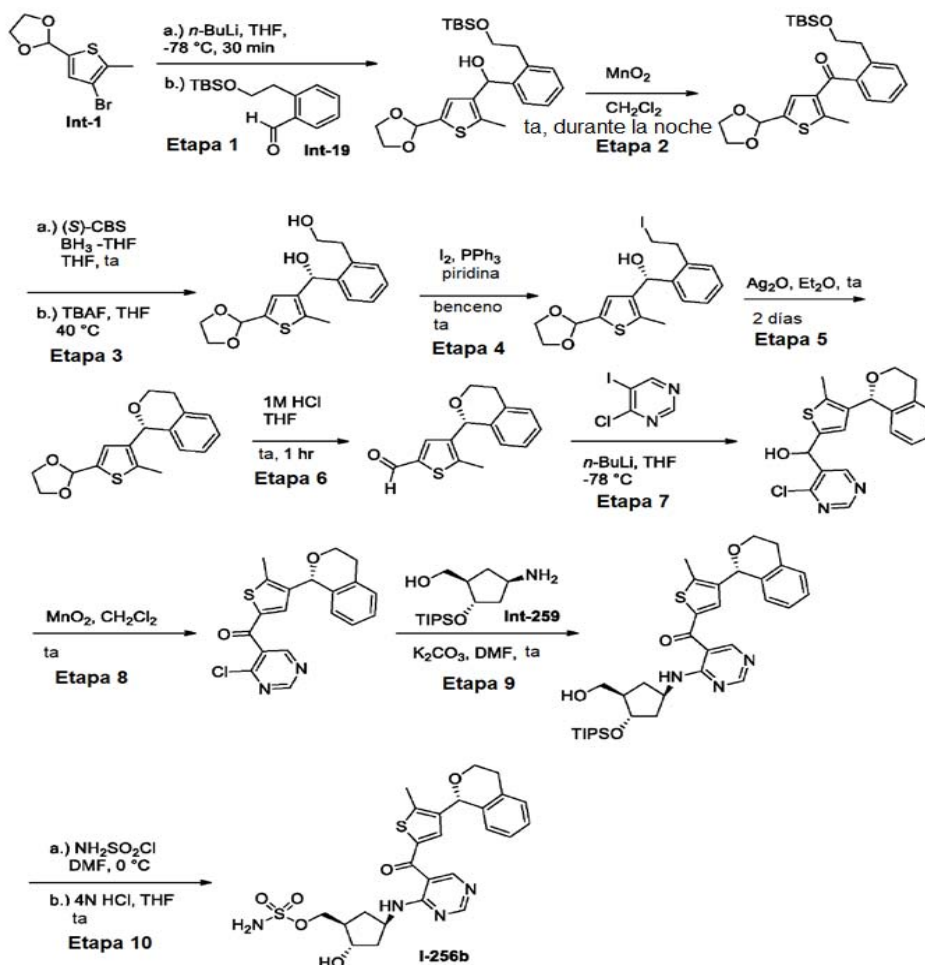
Etapas 3: (1R,3R,4S)-3-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentanamina Int-260

A la solución de {(1R,3R,4S)-3-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi) metil-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbarnato de *tert*-butilo (1.5 g, 3.0 mmol) en DCM (100 ml) se añadió EtOH (0.38 ml, 6.6 mmol) seguido de bromuro de zinc (5.4 g, 24 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 37 h. La reacción se inactivó mediante la adición de 1N NaOH (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílica gel para dar el compuesto del título (1.09 g, 91%) como un aceite incoloro. LCMS (FA): m/z = 402.6 (M+H).

Etapas 4: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 cuello se cargó con (1R,3R,4S)-3-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi) metil-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentanamina (45.0 g, 112 mmol) y se añadió una solución de HCl 12 M en agua (20.0 ml, 240 mmol) en etanol (2000 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de carbonato de sodio (26.7 g, 252 mmol) en agua (130 ml), se agitó durante 5 minutos y luego se concentró. El residuo se hizo azeótropo de etanol varias veces para dar un sólido marrón. Se añadió DCM (1000 ml) y la mezcla se agitó a TA durante la noche, se filtró para eliminar sólidos inorgánicos y se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea (eluyendo con DCM y luego 95 DCM/5 MeOH/0.5 NH₄OH) para dar 26.6 g (83%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.42 - 3.25 (m, 4H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.02 (s, 21H).

Ejemplo 131: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxyciclopentil]metilo I-256b



Etapa 1: [2-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

Se enfrió una solución de bromuro Int-1 (1.70 g, 6.82 mmol) en THF (26.6 ml) a -78°C, y luego se añadieron 2.50 M de *n*-BuLi en hexano (2.94 ml, 7.34 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a -78°C. Luego se agregó una solución de aldehído Int-19 (1.39 g, 5.25 mmol) en THF (13.3 ml, 164 mmol), y la reacción se agitó durante 10 minutos a -78°C. La reacción se inactivó agregando salmuera y luego se calentó hasta ta. La mezcla acuosa se extrajo 2 veces con EtOAc. Los disolventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea (EtOAc del 0 al 20% en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento = 1.96 g) que solidificó al reposar en el refrigerador durante el fin de semana. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.06 (ddd, J = 14.3, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 2.87 (dt, J = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), -0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H).

Etapa 2: [2-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona.

A una solución de [2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (11.4 g, 26.2 mmol) en DCM (77.9 ml) se añadió MnO₂ (22.8 g, 262 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc al 5% en hexano) para dar 9.58 g (84%) del compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), -0.06 (s, 6H); LCMS (FA): m/z = 433.2 (M+H).

Etapa 3: 2-{2-[(*R*)-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidroxi)metil]fenil}etanol

A una solución de [2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona (13.8 g, 32.0 mmol) en THF (448 ml) se añadió 0.5 M de (S)-(-)- *o*-toluyl-CBS-oxazaborolidina en tolueno (32.0 ml, 16.0 mmol), seguido de 1.00 M de complejo de BH₃-THF en THF (35.2 ml, 35.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. La mezcla se agitó durante 25 minutos, y luego los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (10 a 30% de EtOAc en hexano) para proporcionar 14.6 g del alcohol intermedio. El alcohol obtenido se disolvió en THF (290 ml) y se añadió hidrato de TBAF (10.7 g, 38.4 mmol) a la solución. Después de agitar durante 10 minutos a 40°C, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 30 al 80% en hexano) para dar 9.86 g (94% en dos etapas) del compuesto del título como un aceite incoloro. Se determinó que la pureza enantiomérica era 87% ee por HPLC (80/20/0.1 hexano/EtOH/DEA; 1.0 mL/min por 20 min; usando una columna CHIRALPAK ID (4.6 × 250 mm)): 8.65 min (menor) y 12.8 min (mayor). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 5.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 2H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 304.1 (M+H-18).

Etapa 4: (*R*)-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil][2-(2-yodoetil)fenil]metanol

A una solución de 2-{2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidroxi) metil] fenil} etanol (10.4 g, 32.4 mmol) en benceno (380 ml) se añadieron piridina (7.93 ml, 98.0 mmol) y PPh₃ (12.8 g, 49.0 mmol), seguido de I₂ (8.63 g, 34.0 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se enjuagó con Et₂O. Al filtrado se le añadió agua y hexano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 10 al 20% en hexano) para proporcionar 10 g (73%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 25.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.23 - 3.03 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.99 (d, J = 3.0 Hz, 1H).

Etapa 5: (1*R*)-1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isocromeno

A una solución de (*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil][2-(2-yodoetil) fenil]metanol (10.2 g, 23.7 mmol) en Et₂O (366 ml) se agregó óxido de plata (I) (27.4 g, 118 mmol) y la reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con Et₂O varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc al 30% en hexano) para dar 7.01 g (98%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ

7.22 - 7.05 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 3H), 3.11 (ddd, J = 15.9, 9.4, 5.7 Hz, 1H), 2.78 (dt, J = 16.5, 3.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

Etapas 6: 4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol Int-263

A una solución de (1R)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isocromeno (9.14 g, 30.2 mmol) en THF (117 ml) se añadió HCl (solución acuosa 1 M, 117 ml, 117 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc al 20% en hexano) para dar 7.36 g (94%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.71 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 3H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.4, 5.5, 3.7 Hz, 1H), 3.94 (ddd, J = 11.4, 9.7, 4.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, J = 15.8, 9.7, 5.8 Hz, 1H), 2.83 (dt, J = 16.4, 3.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 259.1 (M+H).

Etapas 7: (R)-(4-Cloropirimidin-5-il)-4-[(1R)-isocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol y (S)-(4-Cloropirimidin-5-il)-4-[(1R)-isocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (8.22 g, 34.2 mmol) en THF (200 ml) se enfrió a -78°C. A la solución se le añadieron 2.50 M de n-BuLi en hexano (27.4 ml, 68.4 mmol) a la misma temperatura. Después de agitar durante 10 minutos, se agregó una solución de 4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol (7.36 g, 28.5 mmol) en THF (33.4 ml) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 0 al 50% en hexano) para dar 10.1 g (95%) de la mezcla del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.96 (s, 0.5H), 8.93 (s, 0.5H), 8.92 (s, 0.5H), 8.91 (s, 0.5H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 6.72 - 6.62 (m, 2H), 6.16 (s, 0.5H), 6.13 (s, 0.5H), 5.73 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.21 - 3.06 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.67 - 2.48 (br s, 1H), 2.43 (s, 1.5H), 2.41 (s, 1.5H); LCMS (FA) m/z = 373.1 (M+H).

Etapas 8: (4-Cloropirimidin-5-il)-4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]metanona

A una solución de la mezcla del producto de la etapa 7 (10.1 g, 27.2 mmol) en DCM (363 ml) se añadió MnO₂ (23.6 g, 272 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 20 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0 a 40% de EtOAc en hexanos) para dar 9.15 g (91%) del compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 4H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.19 (ddd, J = 11.4, 5.8, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (dt, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.13 (ddd, J = 16.1, 10.2, 5.8 Hz, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.56 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 371.1 (M+H).

Etapas 9: (4-(((1R,3R,4S)-3-(Hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)-4-((R)-isocroman-1-il)-5-metil-2-tienil]metanona

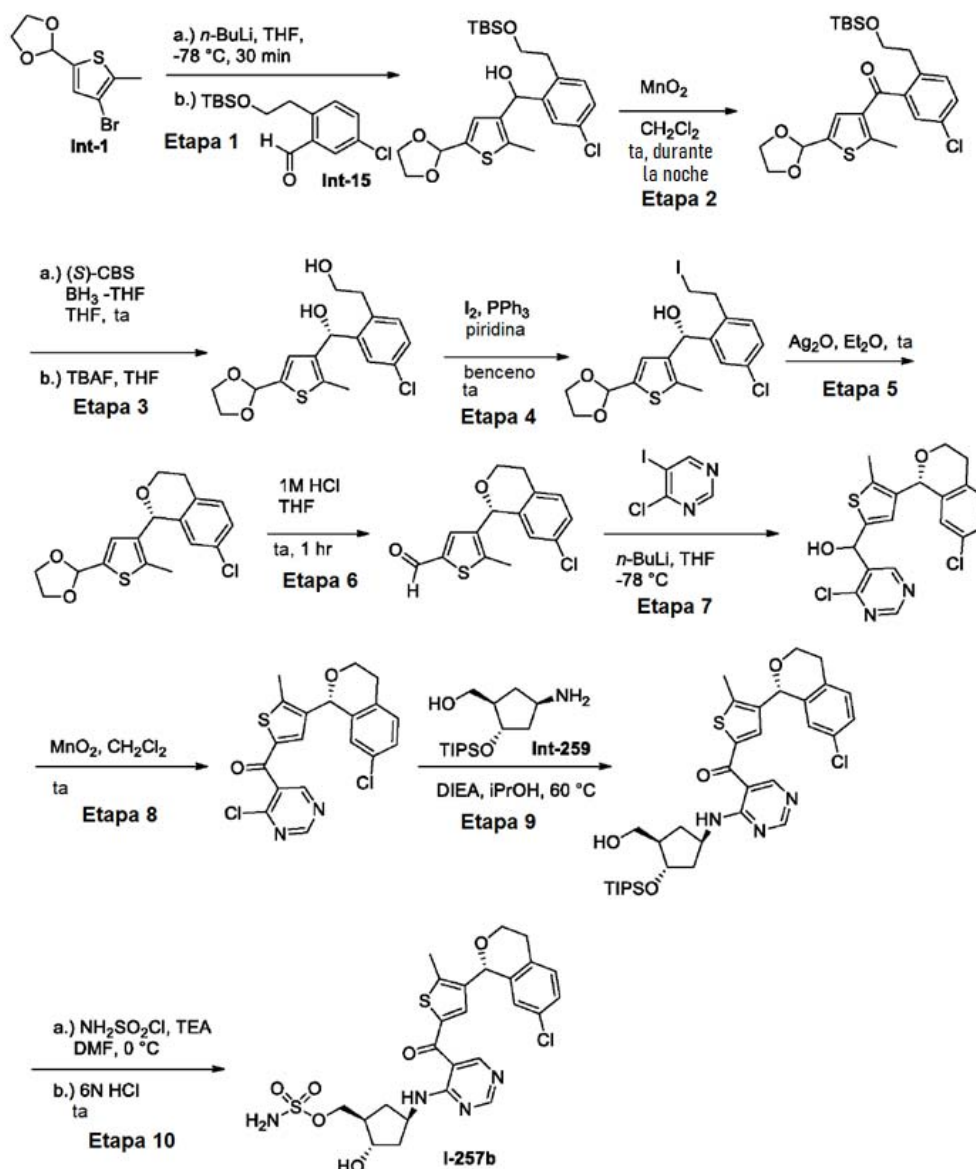
A una solución de (4-cloropirimidin-5-il)-4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]metanona (8.59 g, 23.2 mmol) en DMF (102 ml) se añadió Int-259 (7.99 g, 27.8 mmol) y K₂CO₃ (9.60 g, 69.5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 21 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 0 al 50% en hexanos) para dar 13.0 g (90%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.73 - 8.63 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.23 (ddd, J = 11.4, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 3.94 (dt, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.17 (ddd, J = 16.1, 10.3, 5.8 Hz, 1H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (dt, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 12.5, 8.0, 3.9 Hz, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.06 (s, 21H); LCMS (FA) m/z = 622.3 (M+H).

Etapas 10: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo.

Una solución de (4-(((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)-4-((R)-isocroman-1-il)-5-metil-2-tienil]metanona (13.0 g, 21.0 mmol) en DMF (102 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió clorosulfonamida (4.84 g, 41.9 mmol) a la solución y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0°C. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado a 0°C y se diluyó con EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo obtenido se disolvió en THF (114 ml). A la solución se le añadió HCl (solución acuosa 4 N, 91.7 ml, 367 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h, la reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se

extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0 a 6% de MeOH en DCM) para proporcionar 11.1 g (97% en dos etapas) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. Se determinó que la pureza diastereomérica era del 86% por HPLC (70/30/0.1 hexano/EtOH/DEA; 1.0 mL/min durante 60 min; usando una columna CHIRALPAK ID (4.6 × 250 mm)): 23.1 min (menor) y 31.7 min (mayor). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H); LCMS (FA) m/z = 545.2 (M+H).

Ejemplo 132: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-([4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxipentil]metilo I-257b



Etapa 1: [2-(2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

Una solución de bromuro Int-1 (19.4 g, 77.9 mmol) en THF (200.0 ml) se enfrió hasta -78°C . Se añadieron 2.50 M de $n\text{-BuLi}$ en hexano (33.5 ml, 83.8 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a -78°C . Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de aldehído Int-15 (17.9 g, 59.9 mmol) en THF (50.0 ml) y la reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de salmuera (150 ml) y luego se calentó hasta

temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 3 veces con salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano: EtOAc para proporcionar el compuesto del título (22.0 g, 78%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 3H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.27 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 14.4, 8.3, 6.1 Hz, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.88 (s, 10H), 0.01 (d, J = 4.5 Hz, 6H).

Etapas 2: [2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona.

A una solución de [2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (22.0 g, 46.9 mmol) en DCM (250 ml) se añadió MnO_2 (40.8 g, 469 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 13 h. Se añadió MnO_2 (40.8 g, 469 mmol), y luego la reacción se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante 13 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con EtOAc (1 l). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc al 5% en hexano) para dar 22.9 g (77%) del compuesto del título como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

Etapas 3: 2-[4-Cloro-2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-hidroximetil]fenil]etanol

A una solución de [2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona (15.9 g, 34.0 mmol) en THF (477 mL) se añadió 0.5 M de (S)-(-)- o-toluil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (34.0 ml, 17.0 mmol), seguido de 1.00 M del complejo BH_3 -THF en THF (37.4 ml, 37.4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de MeOH. La mezcla se agitó durante 25 minutos, y luego los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (10 a 30% de EtOAc en hexano) para dar 15.3 g (90%) de (R)-[2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol. El alcohol crudo se disolvió en THF (200 ml) y se añadió hidrato de TBAF (10.9 g, 39.0 mmol) a la solución. Después de agitar durante 10 minutos a 40°C, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 30 al 80% en hexano) para dar 9.9 g del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.92 - 5.82 (m, 2H), 5.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.42 (dt, J = 13.1, 7.4 Hz, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

Etapas 4: (R)-[5-Cloro-2-(2-yodoetil)fenil]-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

A una solución de 2-[4-cloro-2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-hidroximetil]fenil] etanol (9.90 g, 27.9 mmol) en benceno (327 ml) se agregaron piridina (6.83 ml, 84.5 mmol) y PPh_3 (9.90 g, 27.9 mmol), seguido de I_2 (7.43 g, 29.3 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se enjuagó con Et_2O . Al filtrado se le añadió agua y hexano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 10 al 20% en hexano) para proporcionar 13 g (99%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. LCMS (FA) m/z = 465.2 (M+H)

Etapas 5: (1R)-7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]isocromano

A una solución de (R)-[5-cloro-2-(2-yodoetil) fenil]-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (13.0 g, 28.0 mmol) en Et_2O (433 ml) se añadió óxido de plata (I) (32.4 g, 140 mmol) y la reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con Et_2O varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc al 30% en hexano) para dar 8.4 g (89%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.07 (ddd, J = 11.3, 5.5, 3.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.76 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

Etapas 6: 4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]isocromano (8.40 g, 24.9 mmol) en THF (96.6 ml) se añadió HCl (solución acuosa 1 M, 96.6 ml, 96.6 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc al 20% en hexano) para dar 7.15 g (98%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H).

Etapla 7: (R)-[4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanol y (S)-[4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanol

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (7.05 g, 29.3 mmol) en THF (100 ml) se enfrió a -78°C. A la solución se le añadieron 2.50 M de n-BuLi en hexano (23.4 ml, 58.6 mmol) a la misma temperatura. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió una solución de 4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metiltiofen-2-carbaldehído (7.15 g, 24.4 mmol) en THF (28.6 ml) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 0 al 50% en hexano) para dar 9.34 g (94%) de la mezcla del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.73 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.36 (s, 1H)

Etapla 8: [4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanona

A una solución de la mezcla del producto de la etapa 7 (9.34 g, 22.9 mmol) en DCM (306 ml) se añadió MnO₂ (19.9 g, 229 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 20 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0 a 40% de EtOAc en hexano) para dar 9.10 g (86%) del compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.11 (ddd, J = 11.3, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.74 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H).

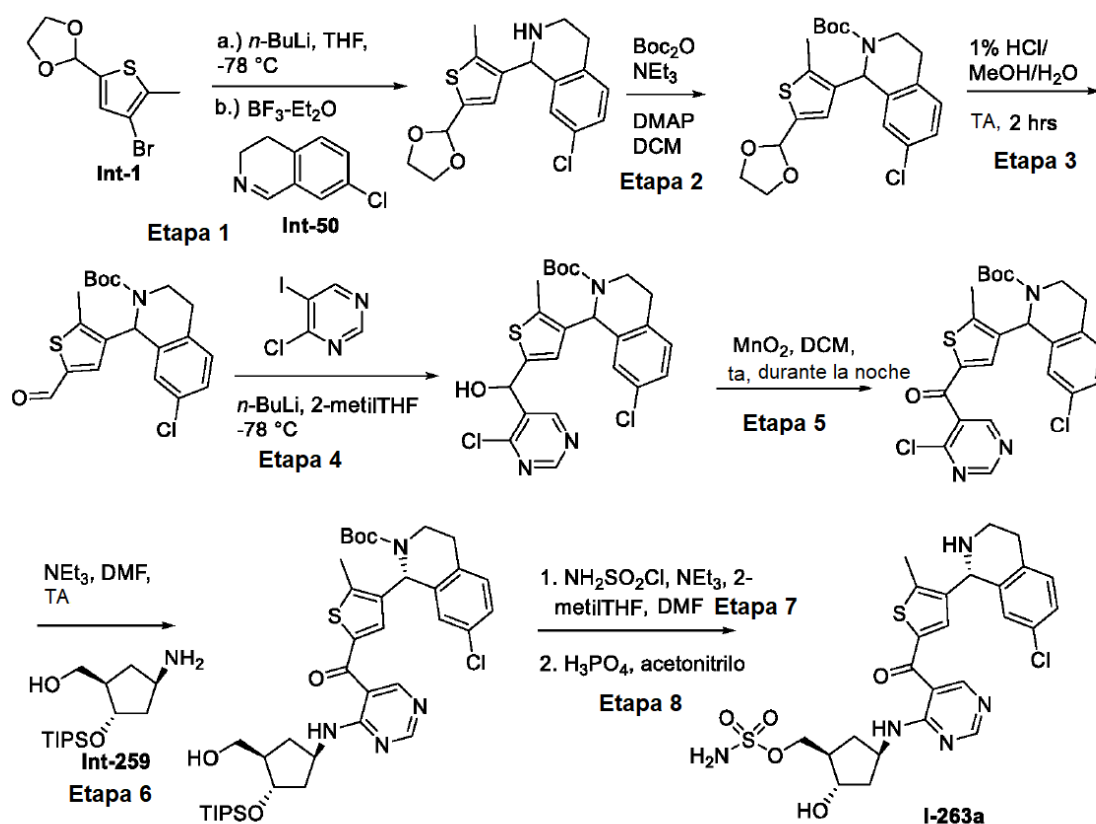
Etapla 9: [4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona

A una solución de [4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il) metanona (8.01 g, 19.8 mmol) en iPrOH (274 ml) se agregó Int-259 (8.94 g, 31.1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6.91 ml, 39.7 mmol) y la reacción se calentó con agitación a 60°C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc del 0 al 50% en hexano) para dar 12.5 g (96%) del producto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.01 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.24 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 2.0 Hz, 21H).

Etapla 10: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxiciclopentil]metilo

A una solución de [4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona (12.4 g, 18.9 mmol) en DMF (186 ml) se añadió trietilamina (18.4 ml, 132 mmol) seguido de clorosulfonamida (10.9 g, 94.5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y luego se añadieron 6.0 M de HCl en agua (271 ml), seguido de DMF (300 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso concentrado hasta pH 9. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (100 ml más) y EtOAc (400 ml). Se añadió cloruro de sodio para saturar la capa acuosa y ayudar a la separación de las capas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (250 ml cada una). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 3 veces con salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (0 a 10% de MeOH en DCM) para proporcionar 10.5 g (96% en dos etapas) del compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1H), 2.11 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.33 - 1.21 (m, 1H). LCMS (FA) m/z = 579.1 (M+H).

Ejemplo 133: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metiltiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metilo I-263a



Etapa 1: 7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 Un matraz de fondo redondo de 250 ml y 2 bocas, secado al horno, bajo nitrógeno, se cargó con THF (40 ml) y se enfrió a -74°C . Se añadieron 2.50 M de $n\text{-BuLi}$ en hexano (6.92 ml, 17.3 mmol). Se agregó una solución de Int-1 (4.00 g, 16.0 mmol) en THF (60 mL) lentamente manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C . Se agitó con enfriamiento 5 min. Un segundo matraz de fondo redondo de 250 ml secado al horno bajo nitrógeno se cargó con THF (60 ml) e Int-50 (2.04 g, 12.4 mmol) y la solución resultante se enfrió hasta 0°C . Se añadió complejo de éter dietílico de trifluoruro de boro (1.71 ml, 13.6 mmol) lentamente y se enfrió hasta -30°C . Los contenidos del primer matraz se transfirieron mediante una cánula al segundo matraz. La reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se calentó hasta ta. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (0 a 100% EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.88 g, 45%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.83 - 6.61 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.37 - 3.25 (m, 1H), 3.13 - 2.91 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.46 (s, 3H). LCMS: (AA) $M + 1$ 336.1

Etapa 2: 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolina -2(1H)-carboxilato de tert-butilo

- 20 Un matraz de fondo redondo de 50 ml bajo nitrógeno se cargó con 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5.67 g, 16.9 mmol) y DCM (100 ml), a lo cual se añadió trietilamina (4.71 ml, 33.8 mmol), carbonato de di-tert-butilo (4.61 g, 21.1 mmol) y N,N -dimetilaminopiridina (23 mg, 0.18 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se vertió en una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo tres veces con DCM, y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar 6.96 g (95%) del compuesto del título. LCMS: (AA) $M + 1$ 436.1

Etapa 3: 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

30

Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (7.30 g, 16.7 mmol), metanol (200 ml) y agua (20 ml), a lo cual se añadió una solución de HCl 12 M (4.00 ml, 130 mmol) en metanol (200 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de 50 ml de NaHCO₃ saturado y se agitó durante 5 minutos. El metanol se eliminó al vacío, y la mezcla acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc, y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (4.55 g, 70%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.67 (s, 1H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). LCMS: (AA) M + Na 414.2

Etapas 4: 7-cloro-1-[5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml secado al horno bajo nitrógeno con 4-cloro-5-yodopirimidina (4.08 g, 17.0 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (150 ml). Un embudo de adición que contiene una solución de 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (4.75 g, 12.1 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (50 ml), se agregó y los contenidos del matraz de reacción se enfriaron hasta -75°C. Se añadieron 2.50 M de n-BuLi en hexano (14.1 ml, 35.2 mmol) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C, momento en el cual se añadieron los contenidos del embudo de adición en una sola porción. Una vez completada la adición, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de NaHCO₃ saturado en pequeñas porciones y se calentó hasta t_a. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con EtOAc, y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (4.85 g, 79%). LCMS: (AA) M + Na 528.1

Etapas 5: 7-cloro-1-[5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 litro con 7-cloro-1-[5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (4.85 g, 9.58 mmol) y DCM (300 ml). Se añadió óxido de manganeso (IV) (14.2 g, 163 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc caliente. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4.47 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.28 - 3.97 (m, 1H), 3.14 - 2.89 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 9H).

Etapas 6: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

Un matraz de fondo redondo de 1 litro bajo nitrógeno se cargó con 7-cloro-1-[5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (4.47 g, 8.86 mmol), DMF (20.0 ml, 258 mmol), Int-259 (3.06 g, 10.6 mmol) y trietilamina (3.09 ml, 22.2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y NaHCO₃ saturado, y luego se extrajo tres veces con EtOAc, y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc de 70/30 a 60/40 para proporcionar 0.56 g de diastereómero 1 de primer eluyente (no representado), 4.31 g de una mezcla de diastereómeros y 1.11 g (17 %) del diastereómero 2 de segundo eluyente (el compuesto del título). La mezcla de diastereómeros así obtenida se volvió a someter a las condiciones de cromatografía descritas dos veces más para proporcionar un total de 2.62 g del diastereómero deseado. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.54 - 8.46 (m, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.09 - 6.99 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.50 (s, 8H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 20H). LCMS: (AA) M + 1 755.3

Etapas 7: (1R)-7-cloro-1-[2-metil-5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(sulfamiloimetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

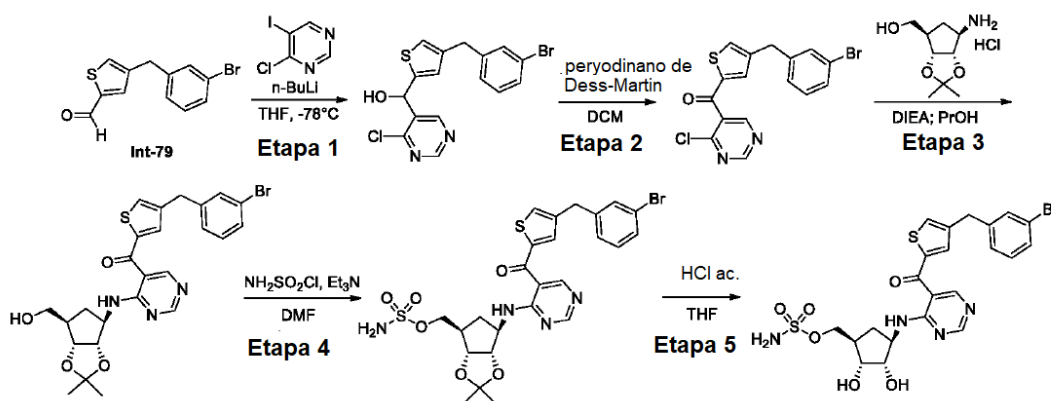
Una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (2.46 g, 3.26 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (25 ml) y DMF (25 ml) se enfrió hasta 0°C. Se añadieron trietilamina (1.82 ml, 13.0 mmol) y clorosulfonamida (1.50 g, 13.0 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió metanol (0.53 ml, 13.0 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO₃ saturado, se extrajo tres veces con EtOAc, y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (2.41 g, 89%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.58 - 8.45 (m, 2H), 7.29 - 7.17 (m, 2H), 7.11 - 6.98 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m,

4H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 20H). LCMS: (AA) M + 1 834.3

Etapa 8: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metiltiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metilo

Una solución de (1R)-7-cloro-1-[2-metil-5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamiloiloximetil)-4-trisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (2.41 g, 2.89 mmol) en CH₃CN (10 ml) se enfrió en un baño de hielo hasta +1°C. Se añadió ácido fosfórico (10 ml, 200 mmol) gota a gota y la reacción se agitó con un baño de hielo enfriando durante 60 minutos. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h adicionales. La reacción se vertió en una mezcla en agitación de 50 ml de agua y 50 ml de EtOAc, y el pH se ajustó a ~ 9 añadiendo lentamente 200 ml de NaHCO₃ saturado con agitación. La mezcla acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc, y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente que comenzó con 100% de DCM y aumentó en polaridad a 80% de DCM/20% de metanol/2% de gradiente de hidróxido de amonio para proporcionar el compuesto del título (1.50 g, 90%). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.73 - 6.68 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 3H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 1H). LCMS: (AA) M + 1 580.0

Ejemplo de referencia 134: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2,3-dihidroxyciclopentil]metilo 1-26



Etapa 1: rac-[4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (216 mg, 0.90 mmol) en THF (5.0 ml) se enfrió hasta -78°C con baño de hielo seco. A la solución se añadieron gota a gota 2.50 M de n-BuLi en hexano (0.36 ml, 0.90 mmol) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla se le añadió una solución de Int-79 (210 mg, 0.75 mmol) en THF (2.0 ml) a -78°C, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento = 260 mg). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.86 - 2.60 (br s, 1H).

Etapa 2: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

A una solución de rac-[4-(3-bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (255 mg, 0.64 mmol) en DCM (10.0 ml) se añadió peryodinanó Dess-Martin (410 mg, 0.97 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 min. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento = 247 mg). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H).

Etapa 3: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil][4-1[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]amino]pirimidin-5-il]metanona.

A una mezcla de clorhidrato de [4-(3-bromobencil)-2-tienil] (4-cloropirimidin-5-il]metanona (105 mg, 0.27 mmol) y [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol (65.6 mg, 0.29 mmol) (para la síntesis de este material de partida, véase: Claiborne, CF et al. Publicación de Solicitud PCT WO2008/019124) en i-PrOH (2.2 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0.14 ml, 0.80 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. Se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento = 127 mg). LCMS (FA): m/z = 546.2 (M+H)

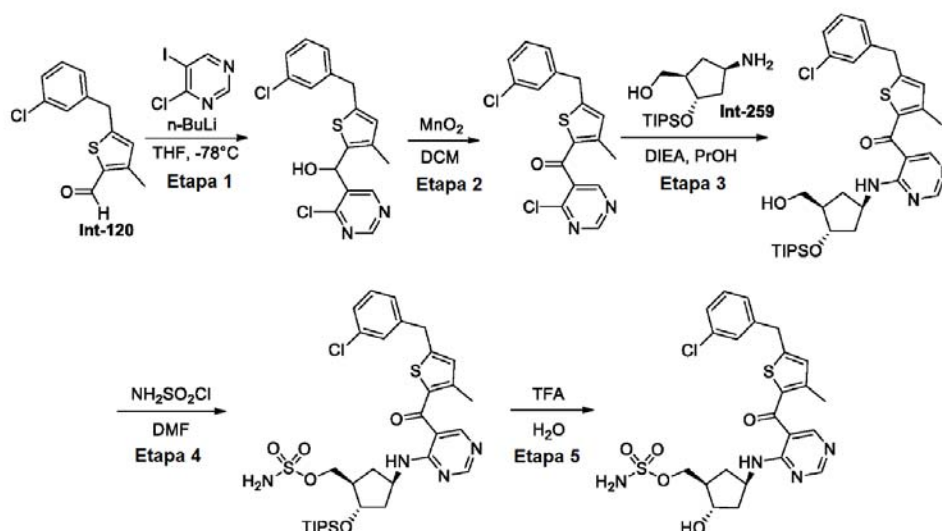
Etapa 4: sulfamato de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(5-[[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metilo.

A una solución de [4-(3-bromobencil)-2-tienil][4-1[(3a*S*,4*R*,6*R*, 6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta [d][1,3]dioxol-4-il]amino] pirimidin-5-il] metanona (125 mg, 0.23 mmol) en DMF (3.6 mL) y trietilamina (0.08 ml, 0.56 mmol) se añadió clorosulfonamida (66.3 mg, 0.57 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron luego usando MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 140 mg del compuesto del título crudo. LCMS (FA): m/z = 625.2 (M+H)

Etapa 5: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(5-[[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2,3-dihidroxyciclopentil}metilo.

A una solución de sulfamato de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(5-[[4-(3-bromobencil)-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3] dioxol-4-il] metilo (0.14 g, 0.22 mmol) en THF (1.6 ml) se añadió agua (1.6 ml) y 12 M de HCl (0.28 ml, 3.37 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ saturado y agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para producir 57 mg del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.40 (dt, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 1H), 1.14 (dt, J = 12.7, 8.7 Hz, 1H). LCMS (FA): m/z = 585.3 (M+H)

Ejemplo de referencia 173: sulfamato de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-[[5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxyciclopentil}metilo 1-233



Etapa 1: rac-[5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil] (4-cloropirimidin-5-il]metanol.

A una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (1.06 g, 4.39 mmol) en THF (60.0 mL) se agregaron 2.50 M de n-BuLi en hexano (3.92 ml, 9.81 mmol) a -78°C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se le añadió Int-120 (1.00 g, 3.99 mmol) como una solución en THF (10.0 ml, 123 mmol) a -78°C y la reacción se dejó agitar

a -78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de AcOH (0.60 g, 9.97 mmol) en THF (15 ml) y la solución se calentó hasta t_a. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 50% EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1.14 g (78%) del compuesto del título. LCMS (FA): m/z = 366.9 (M+H).

Etapas 2: [5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

A una solución de [5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (243 mg, 0.67 mmol) en DCM (30 ml) se añadió MnO₂ (578 mg, 6.65 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el sólido residual se lavó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna ISCO (0-50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 182 mg (75%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.51 (s, 3H).

Etapas 3: [5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil][4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino]pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de ((1R,2S,4R)-4-amino-2-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)metanol (Int-259, 46 mg, 0.16 mmol) en i-PrOH (8.0 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.17 ml, 0.95 mmol) seguido de [5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il) metanona (71.5 mg, 0.20 mmol), y la reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna ISCO (0% - 60% EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 36.1 mg (37%) del compuesto del título. LCMS (FA): m/z = 614.3 (M+H).

Etapas 4: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-([5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)metilo.

A una solución de [5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil][4-((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino]pirimidin-5-il]metanona (51.1 mg, 0.08 mmol) en THF (8.0 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (58 µl, 0.33 mmol) seguido de clorosulfonamida (19.2 mg, 0.17 mmol) a 0°C y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna ISCO (10% - 60% EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 38.7 mg (67%) del compuesto del título. LCMS (FA): m/z = 693.3 (M+H).

Etapas 5: sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-([5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metilo.

Se disolvió sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-([5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)metilo (48.1 mg, 0.07 mmol) en la solución de TFA (7.20 ml, 93.4 mmol) y agua (0.80 ml, 44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con MeOH (5 ml) y trietilamina (0.5 ml). Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (20 ml) y la mezcla se lavó con agua (x2). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna ISCO (0% - 10% de MeOH en DCM como eluyente) para dar 28.3 mg (76%) del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 3H), 7.12 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.75 - 5.58 (br s, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 4.23 (dd, J = 9.9, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.73 - 2.24 (m, 6H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 537.1 (M+H).

Los compuestos listados en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita anteriormente a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritos.

Etapas 3: Base/disolvente fueron A: N,N-diisopropiletilamina/i-PrOH, B: K₂CO₃/DMF, C: trietilamina,/DMF

Etapas 4: la reacción se ejecutó A: sin trietilamina, B: con trietilamina

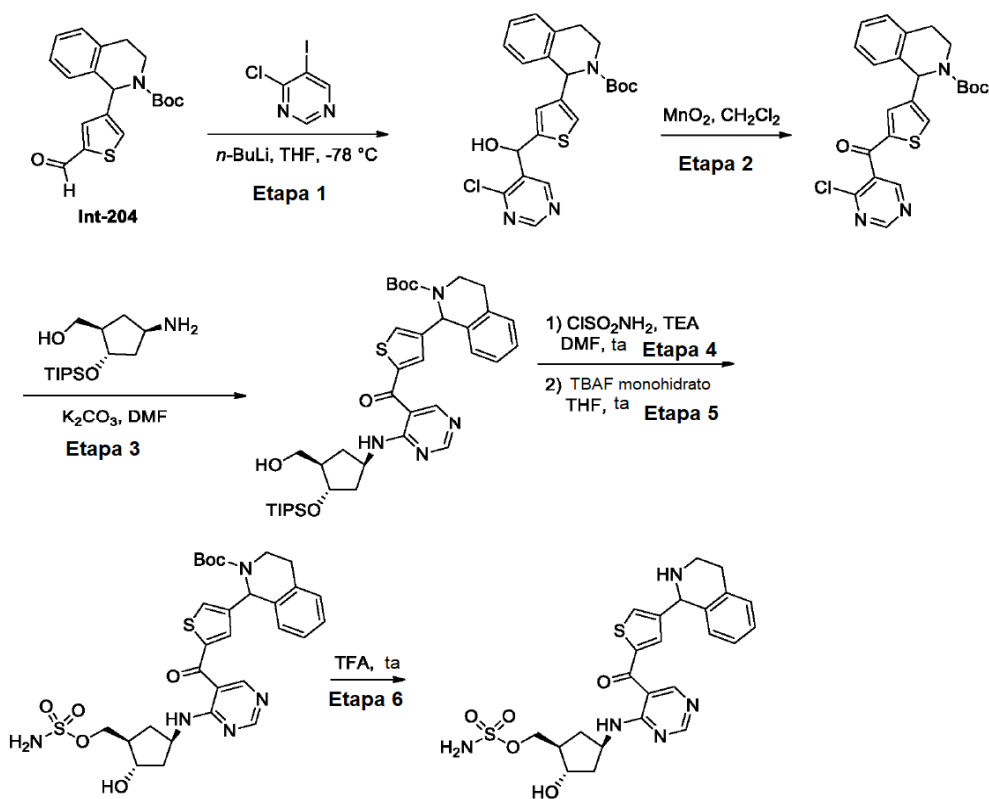
Etapas 5: El agente de desililación/disolvente fueron A: HCl/THF, B: TBAF/THF, C: TFA/agua, D: H₃PO₄/CH₃CN, E: TAS-F/DMF

Material de partida	Condición de reacción	Compuesto No.
Int-164	Etapas 3: A Etapas 4: B Etapas 5: A	I-256

(continuación)

Material de partida	Condición de reacción	Compuesto No.
Int-172	Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: A	I-257
** Los diastereómeros se resolvieron en la etapa 3 por cromatografía instantánea en sílica gel de forma análoga al Ejemplo 133, etapa 6.		

5 Ejemplo de referencia 174: sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metilo y sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metilo I-283



10 Etapa 1: 1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 a partir de Int-204. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.05 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 - 6.10 (m, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.89 - 2.69 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

15 Etapa 2: 1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

20 Etapa 3: (1S)-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo y (1R)-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo.

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 131, etapa 9. LCMS (FA): m/z = 708.1 (M+H)

Etapa 4: (1S)-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo y (1R)-1-[5-[4-[[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

Los compuestos del título se prepararon de manera análoga al Ejemplo de referencia 134, etapa 4. LCMS (FA): m/z = 787.1 (M+H)

Etapa 5: (1S)-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo y (1R)-1-[5-[4-[[[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de la mezcla del producto de la Etapa 4 (391.57 mg, 0.49812 mmol) en THF (7.73 mL) se añadió una solución de hidrato de TBAF (278.4 mg, 0.9962 mmol) en THF (7.73 mL, 95.3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ISCO (eluyendo con 0 a 90% de EtOAc en hexano) para dar 245 mg de la mezcla del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro LCMS (FA): m/z = 630.9 (M+H)

Etapa 6: sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metilo y sulfamato de [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metilo

A un matraz que contiene la mezcla del producto de la etapa 5 (245.0 mg, 0.3890 mmol) se añadió TFA (3.08 mL, 39.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró al vacío y se añadió una pequeña cantidad de NaHCO₃ saturado al residuo. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ISCO [eluyendo con DCM al 50% en solución mixta de (NH₄OH al 2%: MeOH al 5%: CH₃CN al 43% en DCM al 50%) durante 3 minutos y luego gradiente a 100% de solución mezclada (NH₄OH al 2%: MeOH al 5%: CH₃CN al 43% en DCM al 50%)] para proporcionar 196 mg de la mezcla del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.11 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.15 - 2.90 (m, 3H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.49 - 1.36 (m, 1H); LCMS: (FA) M + 1 530.4

Los compuestos listados en la tabla a continuación se prepararon de manera análoga a la descrita anteriormente a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas.

Etapa 3: Base/disolvente fueron A: N,N-diisopropiletilamina/i-PrOH, B: K₂CO₃/DMF, C: trietilamina,/DMF

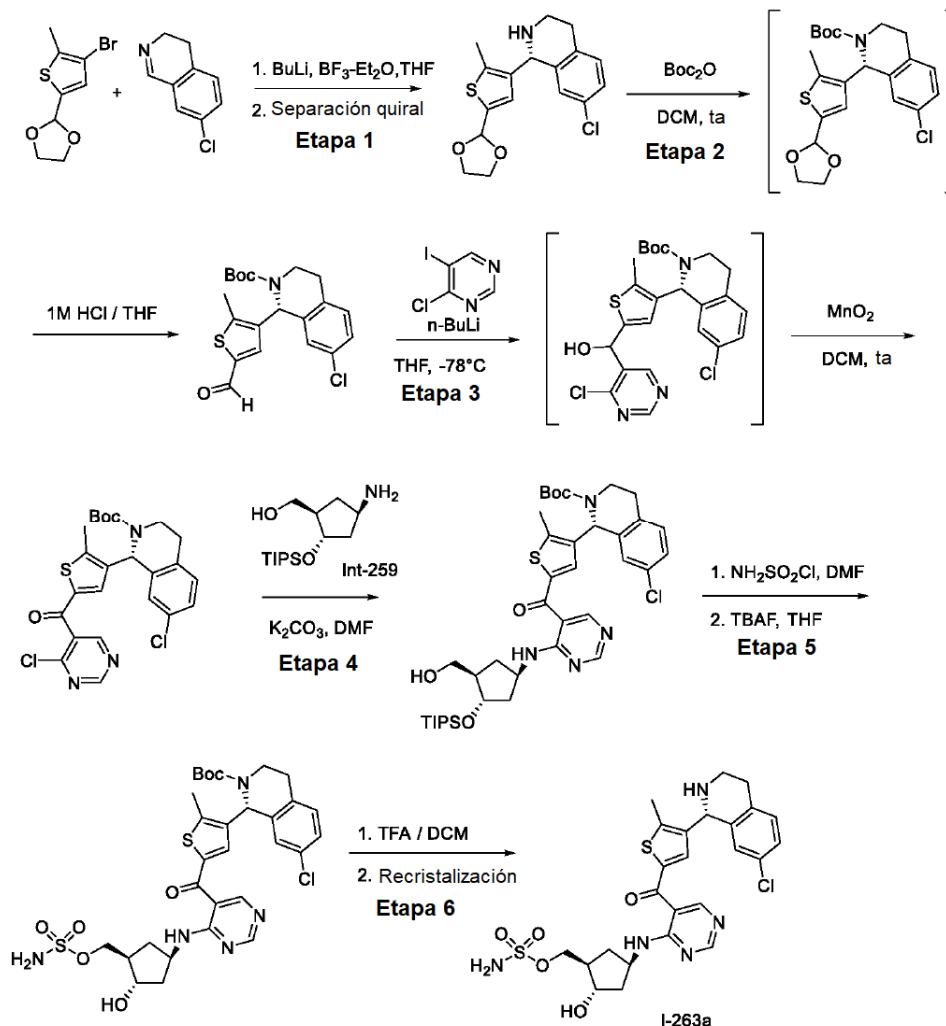
Etapa 4: la reacción se ejecutó A: sin trietilamina, B: con trietilamina

Las condiciones de desprotección final fueron A: análoga a las etapas 5 y 6 anteriores, B: análoga a la etapa 5, C: análoga a la etapa 5, usando TFA/agua como agente desprotector y disolvente, D: análoga a la etapa 5, usando H₃PO₄/CH₃CN como agente desprotector y disolvente E: análogo a la etapa 5, usando HCl/MeOH como agente desprotector y disolvente. Cuando se emplearon las condiciones B, C, D o E, la etapa 6 no se realizó.

Material de partida	Condiciones de reacción para la Etapa 3, 4, y desprotección final (Desprot.)	Compuesto No.
Int-206	Etapa 3: C Etapa 4: A Desprot: E	I-263a**
Int-206	Etapa 3: C Etapa 4: A Desprot: E	I-263b**

** Los diastereómeros se resolvieron en la etapa 3 por cromatografía instantánea en sílica gel de forma análoga al Ejemplo 133, etapa 6

Ejemplo 201: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metiltiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metilo I-263a Forma 1



Etapa 1: (1S)-7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una solución de 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (90.3 g, 362 mmol) en THF (500 ml) se añadieron gota a gota 2.50 M de n-BuLi (193 ml, 483 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de N₂, y la mezcla se dejó agitar a -78°C durante 20 min. Otro recipiente de reacción se cargó con 7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina (40 g, 242 mmol) y los contenidos se disolvieron en THF (1.3 l). A esta solución se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (32.8 ml, 265.7 mmol) a -30°C, y la solución se dejó agitar durante 10 minutos. A esta mezcla se añadió gota a gota la mezcla litiada anterior mediante una cánula y la mezcla resultante se dejó agitar a -30°C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El procedimiento anterior se realizó en la misma escala dos veces más. Los residuos de los tres procedimientos se combinaron y purificaron por cromatografía sobre sílica gel, eluyendo con un gradiente de pentano/EtOAc de 85/15 a 0/100 para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido resultante se lavó con pentano para proporcionar la mezcla racémica (110 g, 45%) como un sólido de color amarillo. La mezcla racémica se separó en los enantiómeros de los componentes individuales por cromatografía quiral (SFC: CHIRALPAK AD 50x300 mm con 35/65 NH₄OH al 0.1% en MeOH/CO₂, 200 ml/min, 10 MPa) para obtener 51.5 g (99.7% ee) de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como primer eluyente (tiempo de retención 3.7 min, LCMS: (AA) M+1 336.0) y 50.0g (99.7% ee) de (1S)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como segundo eluyente (tiempo de retención 4.8 min, LCMS: (AA) M + 1 336.0).

Etapa 2: (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (48 g, 142 mmol) en DCM (700 ml) se añadió Boc₂O (34 g, 156 mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Opcionalmente, (R)-1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metiltiofen-3-il)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-carboxilato de tert-butilo puede aislarse en esta etapa. El residuo se disolvió en THF (720 ml) y se añadió 1.0 M de HCl en H₂O (360 ml, 360 mmol) a la solución. La reacción se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (600 ml) y se concentró al vacío para eliminar el THF. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (600 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (columna de 330 g, eluyendo con un gradiente de pentano/EtOAc de 95/5 a 85/15) para proporcionar 54 g (81%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.64 (s, 1 H) 7.06 - 7.24 (m, 3 H) 6.94 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.05 - 4.20 (m, 1 H) 3.07 - 3.13 (m, 1 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 2.70 - 2.78 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H). El disolvente puede comprender alternativamente uno cualquiera o más de diclorometano, THF, MeTHF y metiléter de tert-butilo. El solvente o sistema solvente para la reacción con Boc₂O puede ser igual o diferente del solvente o sistema solvente para la reacción con HCl.

Etapa 3: (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (27.85 g, 116 mmol) en THF (280 ml) se enfrió hasta -78°C con un baño de hielo seco/MeOH. A la solución se le añadieron gota a gota 2.50 M de n-BuLi en hexano (93 ml, 233 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 15 minutos a -78°C. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (27 g, 68.5 mmol) en THF (90 ml) a -75°C, y la mezcla resultante se dejó agitar durante 10 minutos a -40°C seguido de agitación durante 30 minutos a 26°C. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (560 ml) y se extrajo con EtOAc (600 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 90 g de un aceite de color marrón que se usó sin purificación adicional. Esta etapa también se puede hacer usando un intercambio de halógeno y magnesio (tal como el complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio). El disolvente para esta transformación puede comprender alternativamente MeTHF. Esta reacción también se puede ejecutar a 0°C hasta temperatura ambiente. La mezcla cruda se dividió en tres porciones (30 g, 59 mmol cada una) y cada porción se disolvió en DCM (500 ml). Se añadió óxido de manganeso (IV) (86.7 g, 1 mol) a cada solución y las reacciones se dejaron agitar a 30°C durante 4 h, momento en el que se combinaron y filtraron a través de una almohadilla de Celite. La torta del filtro se enjuagó con DCM/MeOH (100/1, 500 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna eluyendo con 90/10 a 85/15 de gradiente de pentano/EtOAc para proporcionar 40 g (58% en 2 etapas) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. La oxidación de (1R)-7-cloro-1-(5-((4-cloropirimidin-5-il) (hidroxi) metil)-2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo también se puede hacer usando condiciones de reacción TEMPO/NaClO. LCMS: (AA) M + Na 522.6.

Etapa 4: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-(4-cloropirimidin-5-carbonil)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (25.0 g, 49.6 mmol) en DMF (50.0 ml, 646 mmol) se agregó [(1R,2S,4R)-4-amino-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metanol (Int-259, 18.5 g, 64.3 mmol) seguido de K₂CO₃ (17.2 g, 124 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se dejó agitar durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar DMF. Al residuo se le añadieron 400 ml de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (400 ml x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con 80/20 a 50/50 de gradiente de hexano/EtOAc. Las fracciones que contienen subproductos se purificaron por cromatografía de columna en sílica gel varias veces. Las fracciones de producto puro se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 32.6 g (84%) del compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. Esta reacción también puede realizarse con bases tales como una o más de TEA, DIEA, NMM y piridina. También se pueden usar otros solventes para esta transformación, tales como DMF, THF, DCM, tolueno, acetato de etilo, ACN, DME, NMP, dioxano y DMSO. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.21 (d, J = 7.53 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.06 (br s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.61 - 4.74 (m, 2 H) 4.18 - 4.24 (m, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 1 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.09 - 3.20 (m, 1 H) 2.78 - 2.86 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.27 (dt, J = 12.92, 8.09 Hz, 1 H) 1.88 - 1.98 (m, 2 H) 1.68 - 1.79 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 1.19 - 1.26 (m, 1 H) 0.99 - 1.05 (m, 21 H). LCMS: (AA) M + 1 755.3.

Etapa 5: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (32.5 g, 41.7 mmol) en DMF (100 ml, 1.29 mol) se añadió cloruro de sulfamoilo (10.1 g, 84.5 mmol) a 0°C con baño de hielo/agua, y la reacción se dejó

agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0°C con baño de hielo/agua y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (200 ml) y se añadió hidrato de TBAF (17.0 g, 63.7 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego hasta 40°C y se dejó agitar durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un gradiente de EtOAc/MeOH de 100/0 a 95/5. Las fracciones mixtas se purificaron por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con EtOAc/MeOH 99/1. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 30.0 g (88%) del compuesto deseado como un sólido amorfo amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.17 (d, J = 7.53 Hz, 1 H) 7.43 (s, 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.07 (br s, 1 H) 6.33 (s, 1 H) 4.87 (br d, J = 4.52 Hz, 1 H) 4.60 - 4.72 (m, 1 H) 3.88 - 4.11 (m, 4 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 2.77 - 2.86 (m, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 1.41 (s, 9 H) 1.22 - 1.30 (m, 1 H). LCMS: (AA) M + 1 678.2.

Etapa 6: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metilo I-263a Forma 1

Se cargó un matraz de fondo redondo de 2 l con (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de tert-butilo (47.4 g, 58.0 mmol) y el contenido se disolvió en DCM (50.0 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C con baño de hielo/agua y luego se añadió TFA (50.0 ml, 661 mmol) al recipiente de reacción. La reacción se dejó agitar durante 1 hora hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se sometió a azeotropía dos veces con DCM. El residuo resultante se basificó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con NH₄OH al 3%: MeOH al 5%: DCM al 42%: MeCN al 50%. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de eluyente de columna y luego la solución se dividió en cuatro porciones. Cada porción se purificó por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con NH₄OH al 3%: MeOH al 5%: DCM al 42%: MeCN al 50%. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. Al residuo gomoso se añadieron 200 ml de MeOH seguido de una adición lenta de 1.4 l de CH₃CN y la solución resultante se dejó agitar lentamente a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo de vidrio con frita y la torta del filtro se enjuagó con CH₃CN y luego se secó al vacío a 40°C durante 5 días para proporcionar 26.5 g del compuesto del título. El licor madre se concentró al vacío y el residuo se volvió a purificar mediante cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con NH₄OH al 3%: MeOH al 5%: DCM al 42%: solución mixta de MeCN al 50%. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío. Al residuo se le añadieron 20 ml de MeOH seguido de la adición de 500 ml de CH₃CN, y la mezcla resultante se sedimentó durante la noche a temperatura ambiente con agitación lenta. Después de filtrar la suspensión resultante, la torta del filtro se secó en un horno de secado a 40°C durante 5 días para proporcionar 6.3 g adicionales del compuesto del título (total 32.8 g) como I-263a Forma 1. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.16 (d, J = 1.00 Hz, 2 H) 6.69 - 6.71 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 3 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.08 - 2.16 (m, 1 H) 1.87 (dt, J = 14.87, 6.87 Hz, 1 H) 1.40 (dt, J = 13.05, 9.16 Hz, 1 H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 185.40, 160.24, 159.23, 157.75, 146.62, 142.44, 140.41, 138.04, 136.53, 134.47, 131.00, 129.92, 126.11, 126.08, 111.79, 71.29, 70.46, 54.59, 48.74, 45.88, 42.10, 40.58, 33.95, 28.42, 13.82. LCMS: (AA) M-1 576.4. Anal elemental Calculado para C₂₅H₂₈CIN₅O₅S₂: C, 51.94; H 4.88; N 12.11. Encontrado: C, 51.91; H 4.81; N 12.15.

Los datos de XRPD se muestran en la Figura 2. Los patrones de XRPD se recolectaron utilizando un difractómetro de rayos X Bruker AXS D8 Advance equipado con detector LynxEye y radiación de cobre K-alfa (Cu Kα) a 40 kV y 40 mA. Una muestra en polvo se aplanó suavemente en el centro de un soporte de muestra haciendo una superficie lisa para la medición de difracción. Se usó un portamuestras de polimetilmetacrilato de 50 mm de diámetro. La muestra se procesó como una exploración continua de 2.9° a 29.6° 2θ utilizando ángulos acoplados bloqueados 2θ/ con un tamaño de etapa de 0.025° 2θ y un tiempo de recopilación de datos de 0.4 segundos por etapa. Todos los análisis de datos se realizaron con el software DIFFRAC.EVA (versión 2.1) (Bruker AXS).

Los instrumentos utilizados para los análisis de muestras DSC y TGA fueron TA Instruments, DSC modelo Q200 o Q2000 y TGA modelo Q500 o Q5000.

Para DSC, la muestra (1 a 2 mg) se selló en una bandeja de aluminio con tapa de orificio. La muestra se calentó de 25°C a 350°C a una tasa de rampa de 10°C/min, mientras que la purga de la muestra de nitrógeno se mantuvo constante a 50 ml/min. Los datos se recopilaron utilizando el software Thermal Advantage para la serie Q (versión 5.3.5) y el análisis de datos se realizó con Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

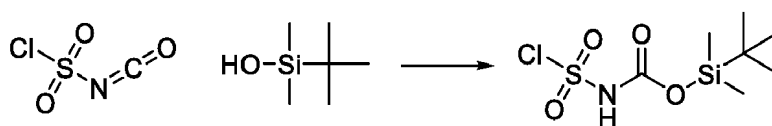
Para TGA, la muestra (5 a 10 mg) en un recipiente de platino abierto se calentó de 25°C a 350°C a una tasa de rampa de 10°C/min con una purga de muestra de nitrógeno de 60 ml/min. Los datos se recopilaron utilizando el software

Thermal Advantage para la serie Q (versión 5.3.5) y el análisis de datos se realizó con Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

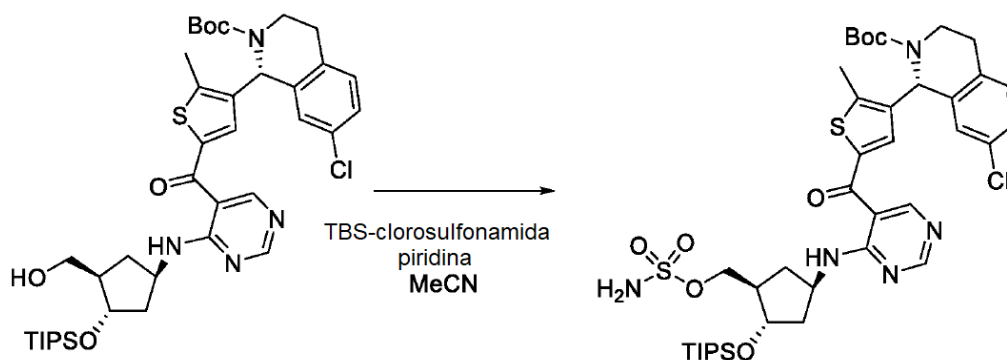
Los espectros Raman se determinaron usando un microscopio Raman DXR (Thermo Scientific) equipado con un láser de 780 nm. Se observó una pequeña cantidad de muestra dispersada en un soporte de muestra de bandeja de aluminio bajo el microscopio Olympus a 10x aumentos objetivos. Los espectros se recogieron usando una abertura de agujero de 50 μm en el rango de número de onda de 3500 a 50 cm^{-1} . El análisis de espectros se realizó con el software OMINIC 8, versión 8.3.103 (Thermo Scientific).

Los datos DSC se muestran en la Figura 4; TGA se muestra en la Figura 5; y los datos de Raman se muestran en las Figs. 6-7.

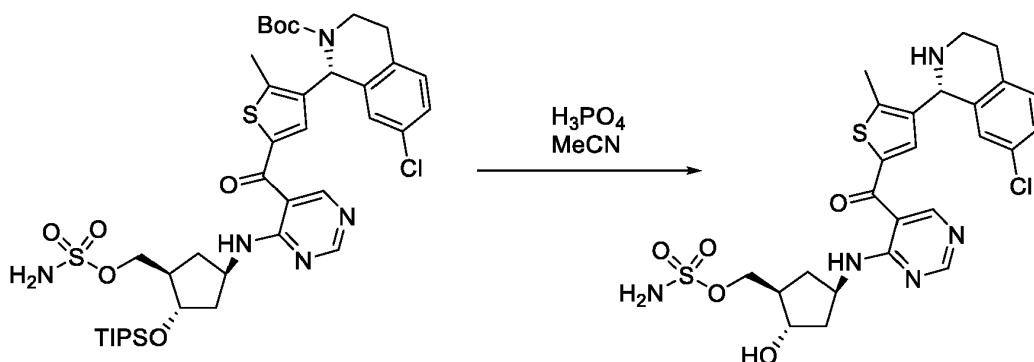
La siguiente es una alternativa a las etapas 5 y 6.



A una solución de isocianato de clorosulfonilo (6.67 g, 47.1 mmol) en acetonitrilo (47.1 ml, 901.8 mmol) a 0°C se agrega TBS-silanol (6.50 g, 49 mmol) mientras mantiene una temperatura por debajo de 10°C. Se agita la mezcla a 0-10°C durante 30 min; El reactivo está listo para usar como solución 1 M en acetonitrilo. El reactivo (TBS-chlorosulfonamida) es estable en solución durante 24 horas.



Se usaron solventes y reactivos secos y la reacción se llevó a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega piridina (3.85 g, 48.7 mmol) a una solución de (R)-7-cloro-1-(5-(4-(((1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-((trisisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-carbonil)-2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (11.2 g, 15.7 mmol) en NMP (22.4 mL, 233 mmol) a 10°C. Se añade TBS-chlorosulfonamida (47.1 ml, 47.1 mmol) mientras se mantiene una temperatura por debajo de 15°C. Se monitoriza la reacción para completar mediante HPLC; la reacción alcanza su finalización en 15 min. Se inactiva con bicarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml) y agua (50 ml), se extrae con acetato de etilo (50 ml). Se separa la capa orgánica, se lava con salmuera (50 ml) y se cambia el disolvente a acetonitrilo (30 ml) por destilación. Se procede a la desprotección.



Se enfría el (R)-7-cloro-1-(2-metil-5-(4-(((1R,3R,4S)-3-((sulfamoiloxi)metil)-4-((trisiopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-carbonil) tiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-carboxilato de tert-butilo crudo (13.1 g, 15.7 mmol) mezclar a 10°C. Se agrega ácido fosfórico (33.6 ml, 610 mmol) a la mezcla de reacción mientras se mantiene una temperatura por debajo de 15°C. La mezcla se calienta a temperatura ambiente. Se monitoriza la reacción para completar por HPLC. La reacción alcanza la conversión completa en ~6 h. Se agrega agua (50 ml) y THF (200 ml) a la mezcla de reacción. Se agrega 15% de carbonato de sodio acuoso (150 ml) para ajustar el pH a 6-7. Durante la adición se produce una desgasificación vigorosa: se agrega a una tasa adecuada para controlar la liberación de gases y la formación de espuma. Se separan las fases orgánica y acuosa. Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía de columna en sílica gel eluyendo con un 35% de NH₄OH al 3%, 5% de MeOH, 42% de DCM, 50% de MeCN: 50% de MeCN, 50% de DCM a 50% de 3% de NH₄OH, 5% de MeOH, 42 % DCM, 50% MeCN: 50% MeCN, 50% DCM sobre un gradiente. Las fracciones puras se combinaron y se concentran al vacío. El sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il) amino)-2-hidroxyciclopentil)metilo crudo se disuelve en una solución premezclada de acetonitrilo:metanol 7:1 (90 ml). La mezcla se sientra con sulfamato de ((1R, 2S, 4R)-4 -((5-(4 -((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxyciclopentil)metilo Forma 1 (45 mg, 0.078 mmol). La mezcla se agita durante 16 h a medida que se desarrolla una suspensión. Se filtra la suspensión y se lava la torta húmeda dos veces con MeCN (20 ml, 2X). Se seca a peso constante al vacío a 35°C para proporcionar 4.9 g (54%) del compuesto deseado como un sólido cristalino amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.16 (d, J = 1.00 Hz, 2 H) 6.69 - 6.71 (m, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 4.70 - 4.82 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 3 H) 3.24 - 3.30 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 2 H) 2.76 - 2.86 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 2.43 - 2.53 (m, 1 H) 2.20 - 2.29 (m, 1 H) 2.08 - 2.16 (m, 1 H) 1.87 (dt, J = 14.87, 6.87 Hz, 1 H) 1.40 (dt, J = 13.05, 9.16 Hz, 1 H). ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 185.40, 160.24, 159.23, 157.75, 146.62, 142.44, 140.41, 138.04, 136.53, 134.47, 131.00, 129.92, 126.11, 126.08, 111.79, 71.29, 70.46, 54.59, 48.74, 45.88, 42.10, 40.58, 33.95, 28.42, 13.82.

Ejemplo 201B: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metilo I-263a Forma 3

A una solución de 50 mm de regulador de citrato (15 ml, pH = 4.5) se agregó sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4 -((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxyciclopentil)metilo anhidro (150 mg, 0.259 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se mezcla durante 5 días (batido o barra de agitación). Se filtra la suspensión y se lava la torta húmeda dos veces con agua (0.3 ml, 2X). Se seca a peso constante al vacío a 30°C para proporcionar 51 mg (34%) del compuesto deseado como cristal amarillo claro sulfato de hidrato de ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il) amino)-2-hidroxyciclopentil)metilo Forma 3.

Ejemplo 202: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxyciclopentil]metilo I-257b Forma 1

Se disolvió sulfamato de ((1R,2S,4R)-4-((5-[(4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromeno-1-il)-5-metil-2-tienil] carbonil] pirimidina Se disolvió -4-il) amino)-2-hidroxyciclopentil]metilo (del Ejemplo 132, 2.5 g, 4.30 mmol) en solución mixta de MeOH (90 ml) y DCM (10 ml). La solución se filtró a través de un filtro de jeringa y la mezcla se sedimentó durante 4 días. El licor madre se eliminó por pipeta, el sólido resultante se enjuagó con una pequeña cantidad de MeOH y luego se secó al vacío. El sólido se transfirió a un vial pequeño y se secó adicionalmente al vacío a 45°C durante 10 días para dar 1.56 g del compuesto del título como un sólido cristalino (agujas) (I-257b Forma 1). Los datos de XRPD se muestran en la Figura 1. Los datos de DSC para I-257b Forma 1 se muestran en la Figura 8; TGA se muestra en la Figura 9; y los datos de Raman se muestran en las Figs. 10-11. Los procedimientos para la recolección de patrones XRPD, DSC, TGA y espectroscopía Raman fueron como se describe anteriormente en el Ejemplo 201. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.19 (d, J = 7.53 Hz, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 7.36 (s, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H) 6.75 (s, 1 H) 5.91 (s, 1 H) 4.88 (d, J = 4.52 Hz, 1 H) 4.69 (sxt, J = 8.08 Hz, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 2 H) 3.91 - 4.01 (m, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 1 H) 2.95 - 3.09 (m, 1 H) 2.77 (br d, J = 16.69 Hz, 1 H) 2.48 (s, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H) 1.90 - 1.99 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 1.27 (dt, J = 12.67, 9.29 Hz, 1 H). LCMS: (FA) M + 1 579.1.

Ejemplo 203: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil]-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxyciclopentil]metilo I-256b Forma1

A una solución de sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[(4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil]carbonil]pirimidin-4-il]amino)-2-hidroxyciclopentil]metilo (86% de, 987 mg, del Ejemplo 131) en CH₂Cl₂ (40.0 ml) se añadió lentamente hexanos (25.0 ml) para dar una suspensión blanca. A la suspensión se le añadió CH₂Cl₂ gota a gota hasta que la suspensión volvió a ser una solución transparente (10.0 ml). Después de agitar durante 19 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y Et₂O y se secó al vacío a 45°C para proporcionar 799 mg de un sólido de color amarillo claro como la Forma 1 de I-256b. Los datos de XRPD se muestran en la Figura 3. Los datos de DSC se muestran en la Figura 12 y TGA se muestra en la Figura 13. Los procedimientos para la recolección de patrones de XRPD, DSC y TGA fueron como se describieron anteriormente en el Ejemplo 201. La pureza diastereomérica de I-256b se determinó que era 92.7% de

por HPLC (70/30/0.1 hexano/EtOH/DEA; 1.0 ml/min durante 60 min; usando una columna CHIRALPAK IC (4.6 × 250 mm): 23.3 min (diastereómero menor) y 32.1 min (diastereómero mayor, I-256b).

En ciertos casos descritos en los ejemplos y tablas anteriores, se generaron mezclas de diastereómeros y posteriormente se separaron en los diastereómeros componentes individuales. Cuando sea aplicable, las condiciones de cromatografía quiral a escala preparativa (HPLC o SFC) empleadas para la separación de los diastereómeros se listan en la tabla a continuación. La tabla a continuación también detalla las condiciones de cromatografía quiral (HPLC o SFC) que se usaron para analizar la pureza diastereomérica de los compuestos resultantes, así como los tiempos de retención para cada uno de los compuestos listados.

Compuesto No. de mezcla diastereomérica	Condiciones de cromatografía quiral a escala preparativa	Condiciones analíticas de cromatografía quiral	Tiempo de retención (min): Compuesto No.
I-257	SFC: 35% [0.3% DEA en MEOH]/65% CO ₂ sobre IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0.3% DEA en MEOH]/60% CO ₂ sobre IA (4.6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	1.4: I-257 ^a 2.0: I-257b
1-256	SFC: 40% [0.3% FA en MEOH]/60% CO ₂ sobre IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR ; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0.3% FA en MEOH]/60% CO ₂ sobre IF (4.6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	2.6: I-256a 3.5: I-256b
		SFC: 30% [0.3% DEA en EtOH]/70% CO ₂ sobre IA (4.6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	4.4: I-263a 7.1: I-263b

La siguiente tabla describe los datos de ¹H RMN y LC/MS para los compuestos preparados aquí.

Compuesto No.	¹ H RMN	LC/MS
I-257	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.2 (M+H)
I-257b	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.32 - 1.22 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 579.2 (M+H)
1-256	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.26 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.5 (M+H)
I-256a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.82 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.10 (ddd, J = 15.9, 9.8, 5.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.48 (dt, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.3, 7.3, 4.1 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.6 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.2 (M+H)
I-256b	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 12.7, 7.4, 4.2 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.40 (dt, J = 13.1, 9.1 Hz, 1H)	FA: <i>m/z</i> = 545.2 (M+H)

(continuación)

Compuesto No.	¹ H RMN	LC/MS
I-263a	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 - 4.69 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 3H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 - 2.39 (m, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H).	FA: m/z = 578.4 (M+H)
I-263b	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 3H), 3.41 - 3.24 (m, 1H), 3.15 - 2.95 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.48 - 1.33 (m, 1H).	FA: m/z = 578.4 (M+H)
I-257a	¹ H RMN (400 MHz, Metanol-d ₄) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.86 - 2.71 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 4H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.46 - 1.33 (m, 1H).	AA: m/z = 579.1 (M+H)

Ejemplo 215: ensayo de enzima SAE HTRF

- 5 La reacción enzimática SAE totaliza 50 µl y contiene Hemisodio HEPES 50 mM (pH 7.5), BSA al 0.05%, MgCl₂ 5 mM, ATP 0.5 µM, GSH 250 µM, Ubc9-GST 0.01 µM, Sumo-Flag 0.125 µM y enzima SAE humana recombinante 0.11 nM. La mezcla de reacción enzimática, con y sin inhibidor, se incuba a 24°C durante 105 minutos en una placa de 384 pozos antes de terminar con 25 µM de regulador de parada/detección (0.1 M HEPES Hemisódico pH 7.5, 0.05% de Tween20, EDTA 20 mM, 410 mM KF, Anticuerpo monoclonal anti-Flag marcado con 0.53 nM de Europio-Criptato (CisBio International) y 8.125 µg/ml de anticuerpo de alofococianina anti-GST de cabra PHYCOLINK (XL-APC) (Prozyme). Después de la incubación durante 2 horas a 24°C, la cuantificación de FRET se realiza en el Pherostar™ (BMG Labtech). Los valores de porcentaje de inhibición a una concentración única o los valores de inhibición enzimática (IC₅₀) se determinan a partir de esas curvas. Un experto en la técnica apreciará que los valores generados, bien sea como porcentaje de inhibición a una concentración única o valores de IC₅₀, están sujetos a variación experimental.

Ejemplo 216: Ensayo de viabilidad celular

- 20 El ensayo de viabilidad celular se usa para medir el efecto de diversos compuestos sobre la proliferación de células cancerosas. El ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® de Promega se usa para medir la concentración de ATP presente en todas las células metabólicamente activas y la concentración disminuye rápidamente cuando las células sufren necrosis o apoptosis.

- 25 Las líneas de células cancerosas de interés se propagan en medio de crecimiento recomendado (Invitrogen) que contiene suero bovino fetal al 10% (Hyclone o ATCC) y 100 I.U. de penicilina/100 µg/ml de Estreptomicina (Invitrogen) y se mantienen en una incubadora de cultivo de tejidos a 37°C con 5% de CO₂. El día 1, las células unidas se tripsinizan con 4.5 ml de tripsina-EDTA al 0.25% (Invitrogen) a 37°C durante 2 minutos o hasta que las células se hayan desprendido. Las células en suspensión se recolectan y se lavan. El número deseado de células se cultiva en 25 µl de medio por pozo en placas de 384 pozos de fondo transparente y paredes transparentes, tratadas con cultivo de tejidos (BD Biosciences) durante 16-24 horas. El número exacto de celdas por pozo está optimizado para cada línea celular individual. En el día 2, se agregan directamente a las células 62.5 nl de compuestos de prueba en DMSO (que varía de 10 mM a 508 µM en series de dilución de 10 puntos y 3 veces) en una placa de 384 pozos con un manipulador de líquido Echo (Labcyte). Esto da como resultado un rango de concentración final de 0.0013 a 25 µM en diluciones de 3 veces en las placas celulares. El día 5 después de 72 horas de incubación en una incubadora de cultivo de tejidos, se agregan 25 µL de CellTiter-Glo® (Promega) a las placas celulares tratadas con el compuesto. Las placas celulares se incuban a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se leen luminiscencia en el lector de placas Pherastar (BMG). Las curvas de concentración del compuesto de prueba versus la viabilidad celular se generan usando el porcentaje de supervivencia calculado a partir de la lectura de luminiscencia en relación con DMSO y controles de medios solamente. Los valores de porcentaje de inhibición del crecimiento a una concentración única (LD₅₀) se determinan a partir de las curvas.

Ejemplo 217: Modelo de eficacia tumoral in vivo

- 45 Los inhibidores de SAE se prueban por su capacidad para inhibir el crecimiento tumoral en modelos tumorales de xenoinjerto estándar. Por ejemplo, las células HCT-116 (1×10⁶) en 100 µl de solución salina regulada con fosfato se inyectan de manera aséptica en el espacio subcutáneo en el flanco dorsal derecho de ratones lampiños hembra CD-1 (5-8 semanas de edad, Charles River) usando una aguja de 23 ga. A partir del día 7 después de la inoculación, los

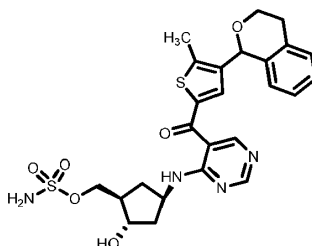
tumores se miden dos veces por semana utilizando un calibrador a vernier. Los volúmenes tumorales se calculan utilizando procedimientos estándar ($0.5 \times \text{largo} \times \text{ancho}^2$). Cuando los tumores alcanzan un volumen de aproximadamente 200 mm³, los ratones se aleatorizan por volumen tumoral en grupos de tratamiento y se inyectan subcutáneamente con el compuesto de prueba (300 µl) a diversas dosis y programaciones. Todos los grupos de control reciben vehículo solo. El tamaño del tumor y el peso corporal se miden dos veces por semana, y el estudio finaliza cuando los tumores de control alcanzan aproximadamente 2000 mm³. Se siguen procedimientos análogos para modelos de tumor de colon (células colo205 o HCT-116), AML (células THP-1 o HL-60), DLBCL (Ly10 o WSU-DLCL2), melanoma (células A375 o A2058) y pulmón (células H460).

- 5
- 10 Como se detalla anteriormente, las entidades químicas de la divulgación inhiben SAE. En ciertas realizaciones, las entidades químicas de la divulgación inhiben SAE con el porcentaje de inhibición a las concentraciones que se muestran en la tabla a continuación. En ciertas realizaciones, las entidades químicas de la divulgación inhiben SAE con los valores de IC₅₀ mostrados en la tabla a continuación.

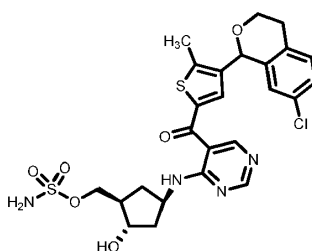
Compuesto No.	Concentración (µM)	Porcentaje de inhibición	IC ₅₀ (µM)
1-256	0.111	100	A
I-256a	0.111	94	A
I-256b	0.111	99	A
I-257a	0.111	74	B
I-257b	0.111	99	A
I-263a	0.111	101	A
I-263b	0.111	89	B
IC ₅₀ : A) menor que 10 nM; B) 10 nM - 100 nM, y C) mayor que 100 nM y menor que 1000 nM			

REIVINDICACIONES

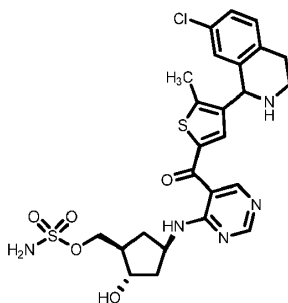
1. Una entidad química seleccionada de :



I-256;



I-257;



I-263;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. La entidad química de la reivindicación 1, en donde la entidad química se selecciona de:

sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo; y

I-256 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;

I-256a sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;

I-256b sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. La entidad química de la reivindicación 2, en donde la entidad química se selecciona de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-256b y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. La entidad química de la reivindicación 3, en donde la entidad química es la Forma 1 cristalina de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-256b, en donde la Forma 1 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo a un ángulo 2θ de 21.1°.

5. La entidad química de la reivindicación 1, en donde la entidad química se selecciona de:

- I-257 sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo; y
- sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;
- I-257a sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;
- I-257b sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. La entidad química de la reivindicación 5, en donde la entidad química se selecciona de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-257b y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. La entidad química de la reivindicación 6, en donde la entidad química es la Forma 1 cristalina de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-257b; en donde la Forma 1 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo a un ángulo 2θ de 25.2° .

8. La entidad química de la reivindicación 1, en donde la entidad química se selecciona de:

- I-263a sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;
- I-263b sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. La entidad química de la reivindicación 8, en donde la entidad química se selecciona de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-263a y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. La entidad química de la reivindicación 9, en donde la entidad química es la Forma 1 cristalina de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-263a; en donde la Forma 1 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo a un ángulo 2θ de 21.6° .

11. La entidad química de la reivindicación 9, en donde la entidad química es la Forma 2 cristalina de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-263a; en donde la Forma 2 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo a un ángulo 2θ de 19.0° .

12. La entidad química de la reivindicación 9, en donde la entidad química es la Forma 3 cristalina de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-263a; en donde la Forma 3 se caracteriza por un pico de difracción de rayos X en polvo a un ángulo 2θ de 15.6° .

13. La entidad química de la reivindicación 8, en donde la entidad química se selecciona de: sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-[[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidrox ciclopentil]metilo de fórmula I-263b y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende la entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. La entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o la composición farmacéutica de la reivindicación 14, para uso en el tratamiento del cáncer.

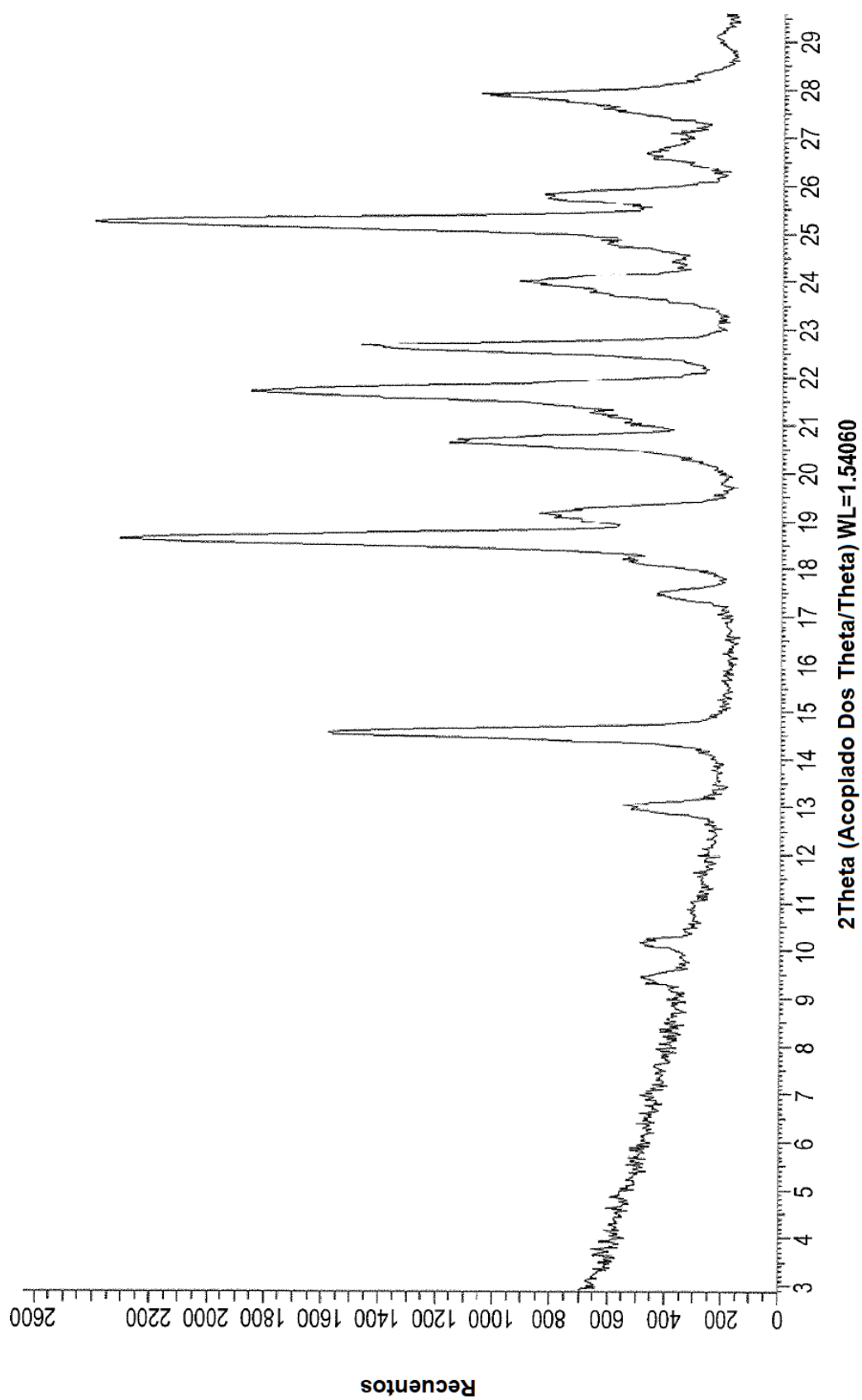


FIG. 1

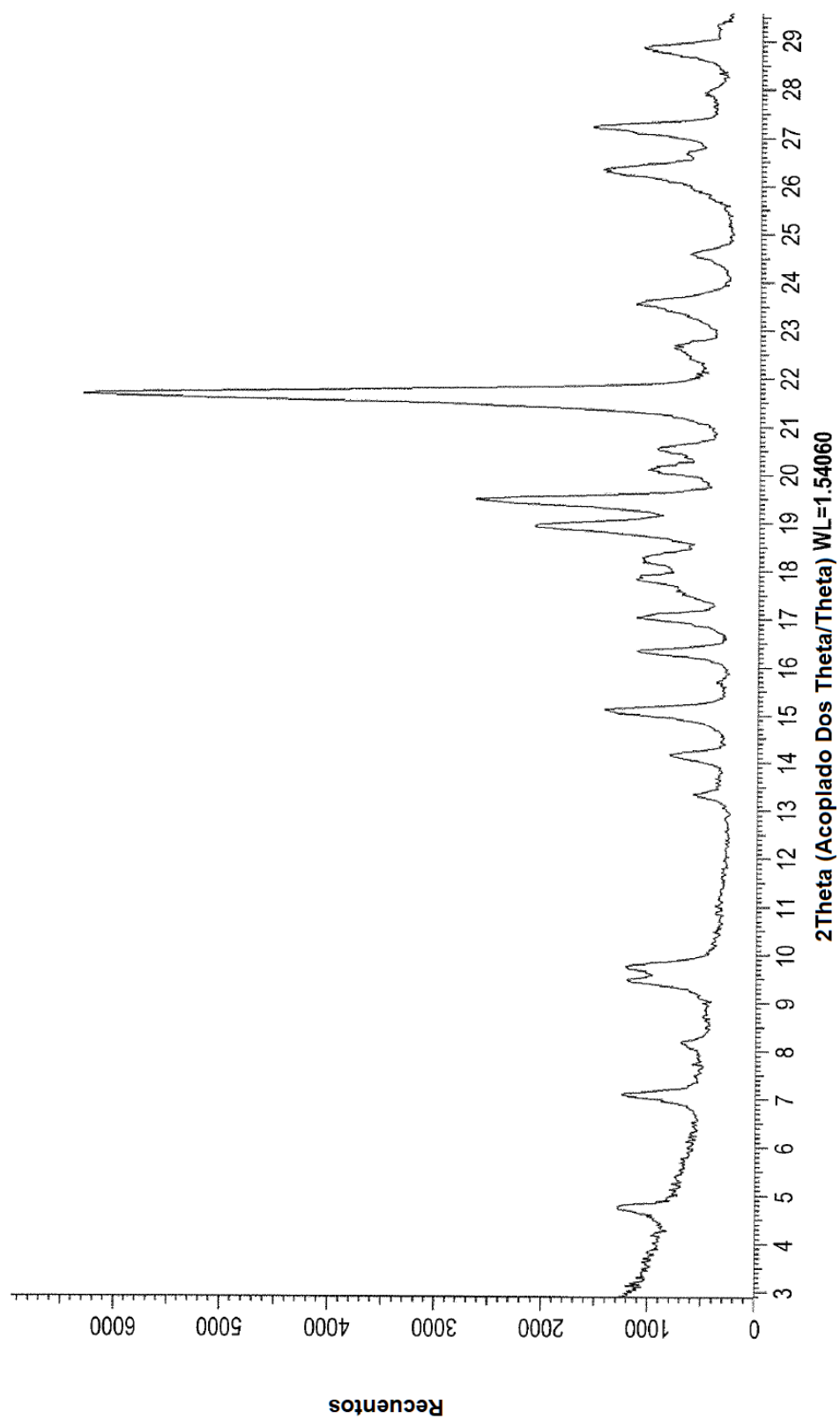


FIG. 2

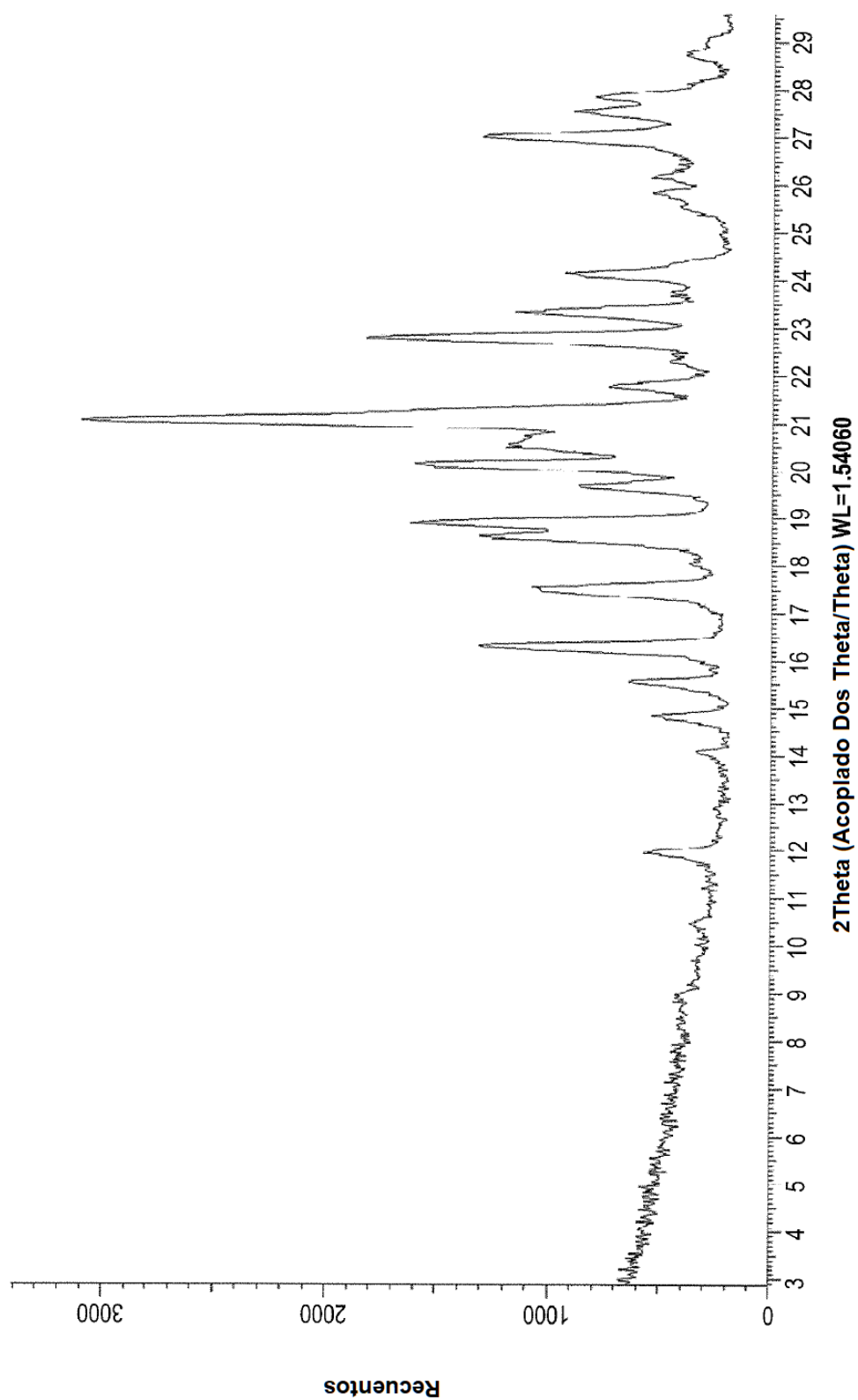


FIG. 3

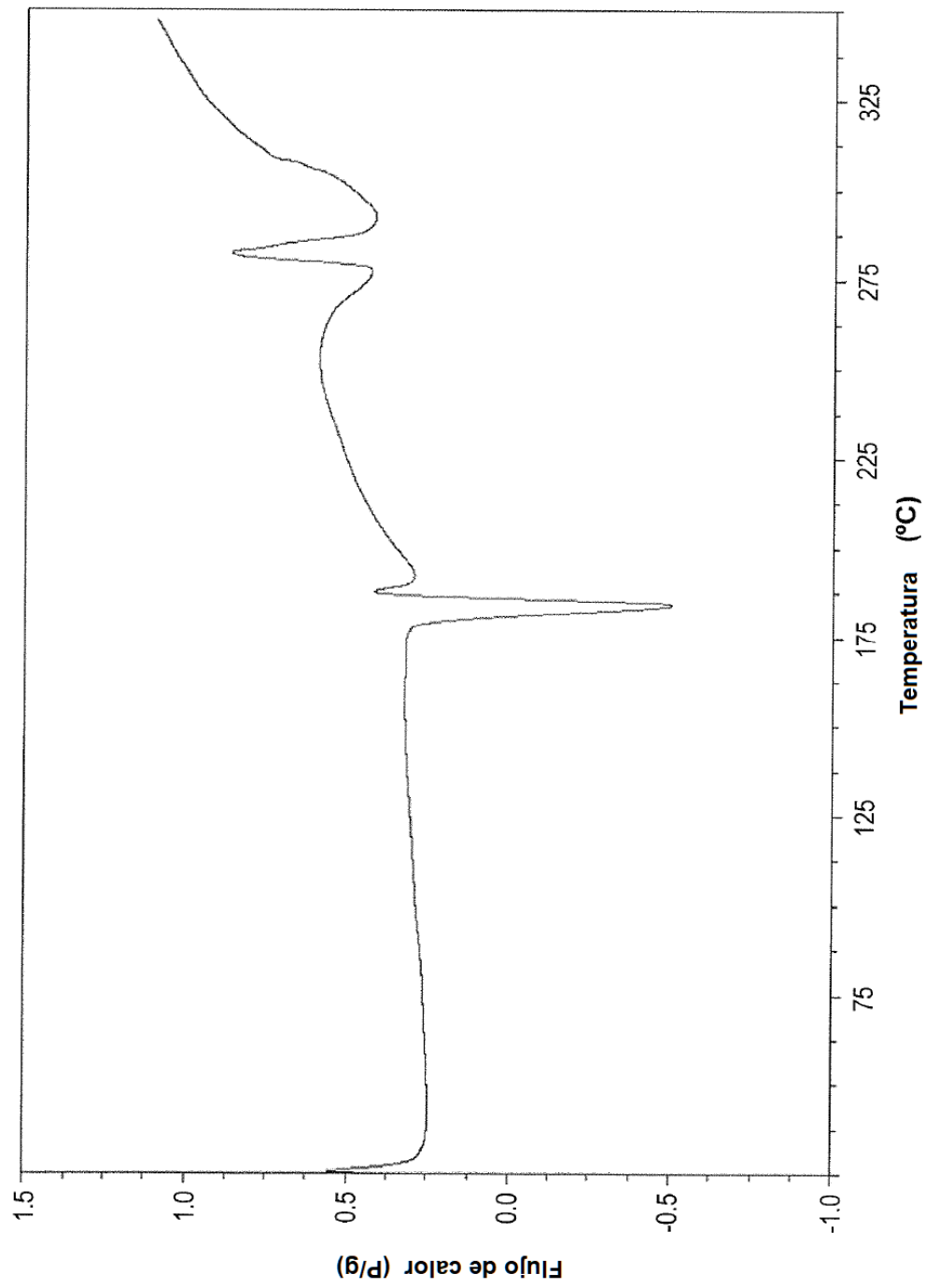


FIG. 4

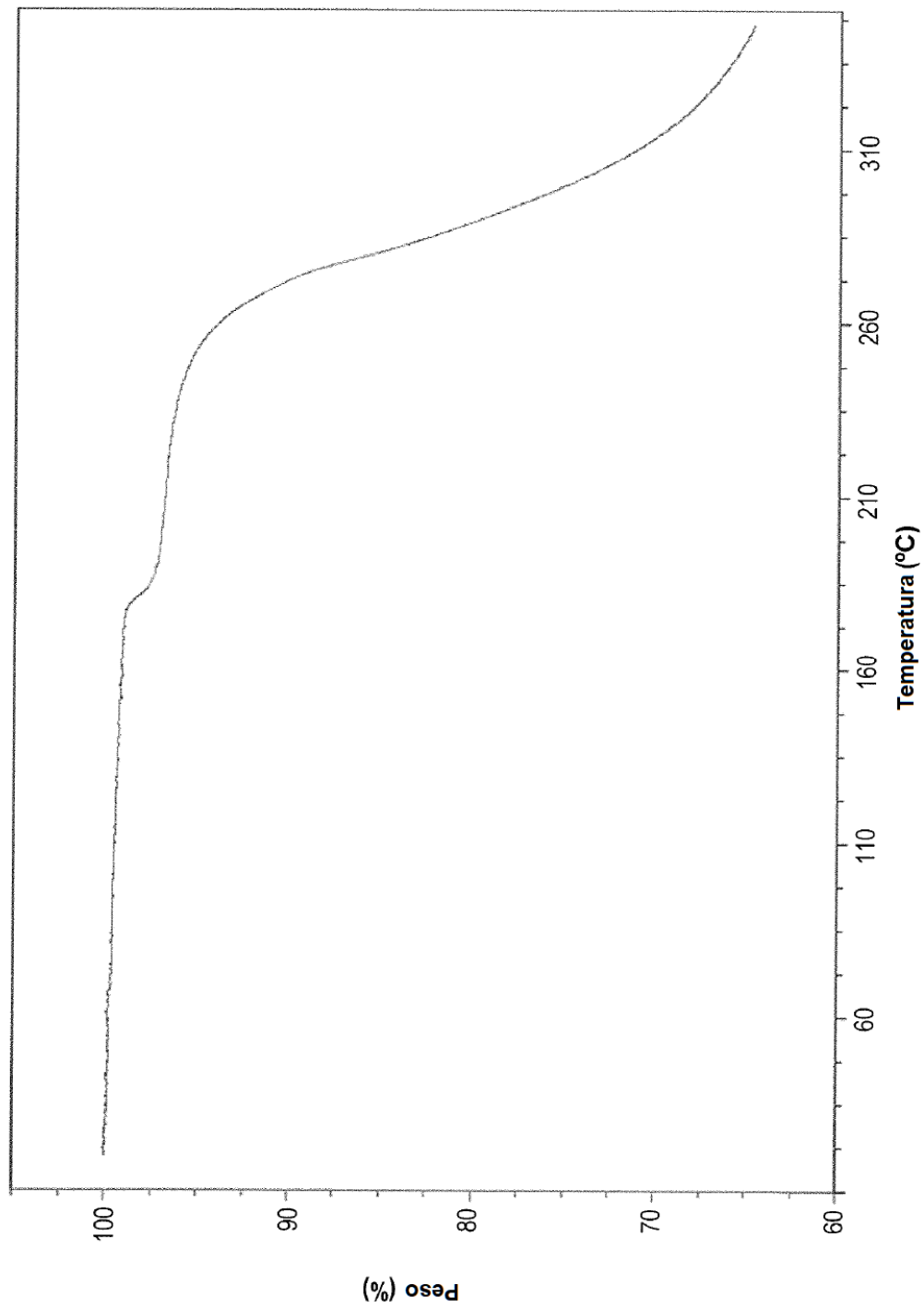


FIG. 5

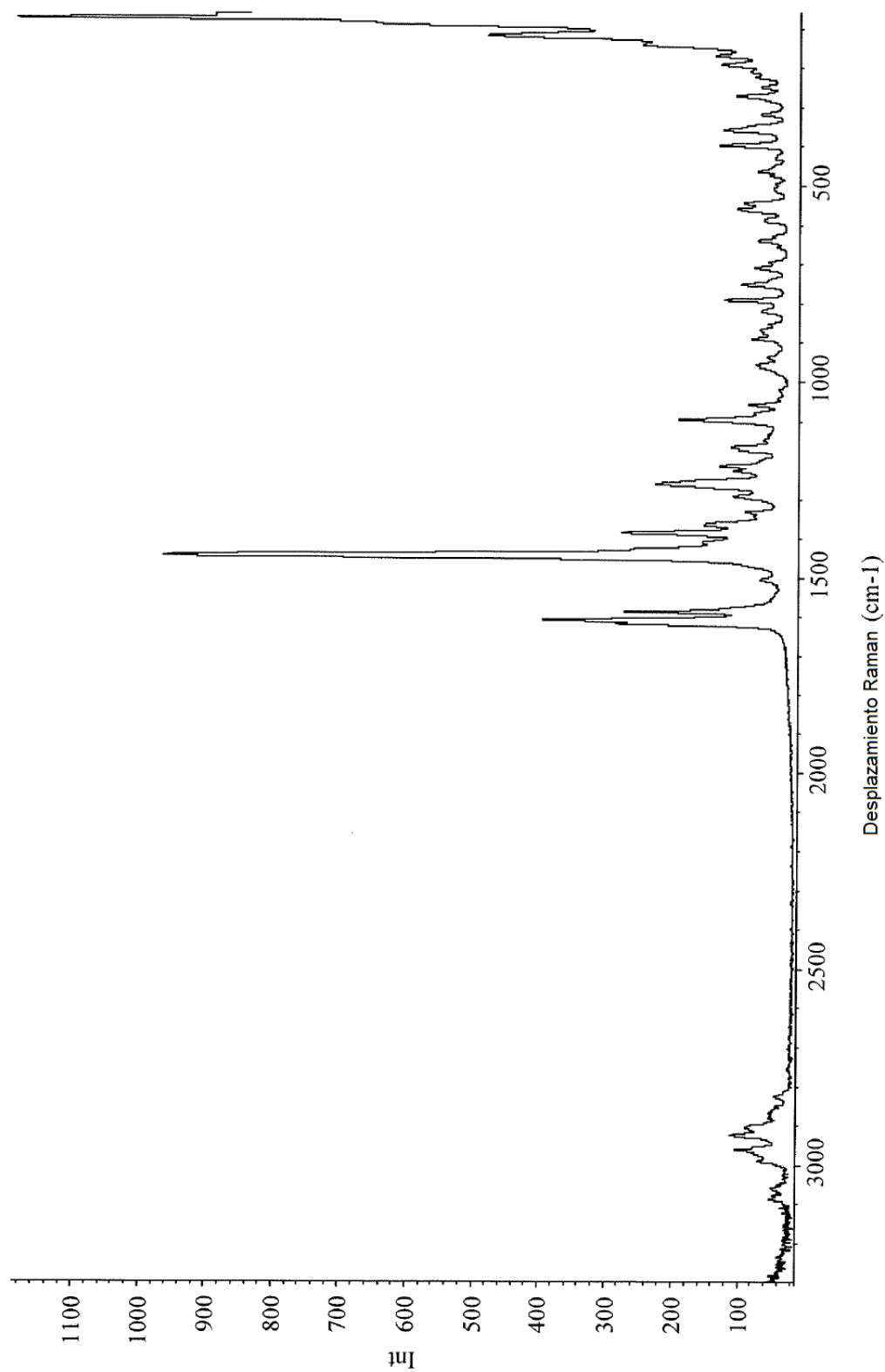


FIG. 6

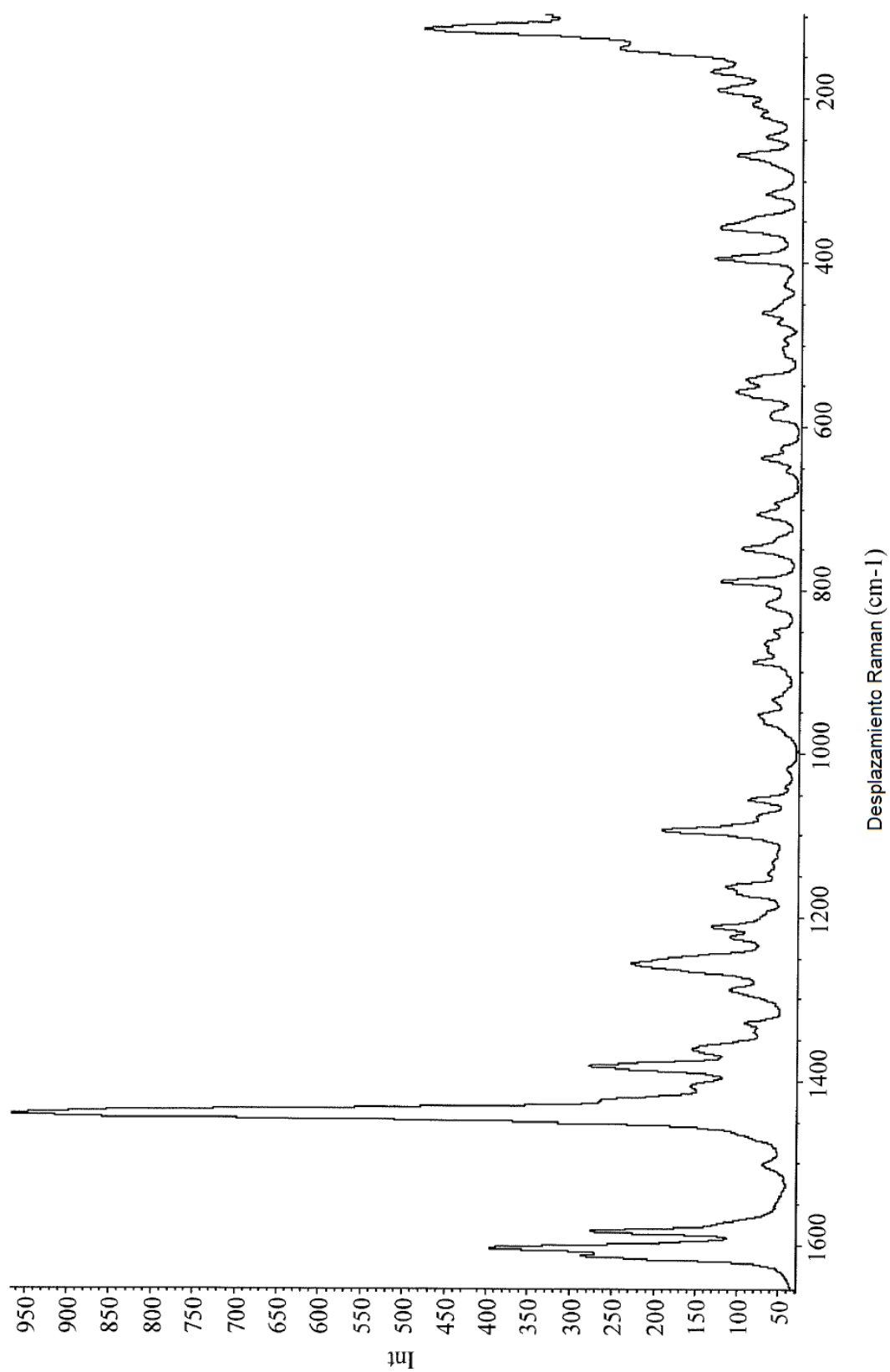


FIG. 7

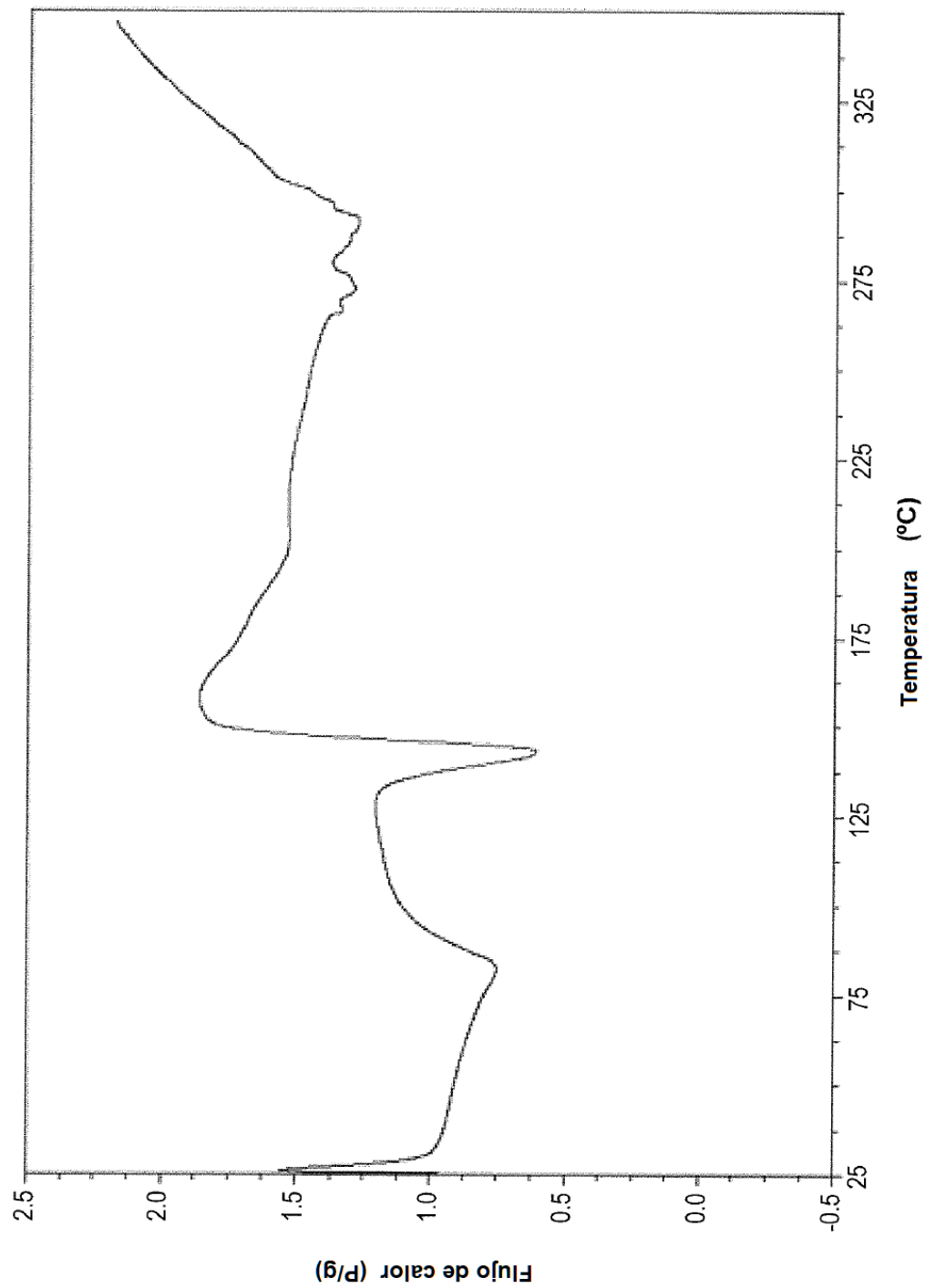


FIG. 8

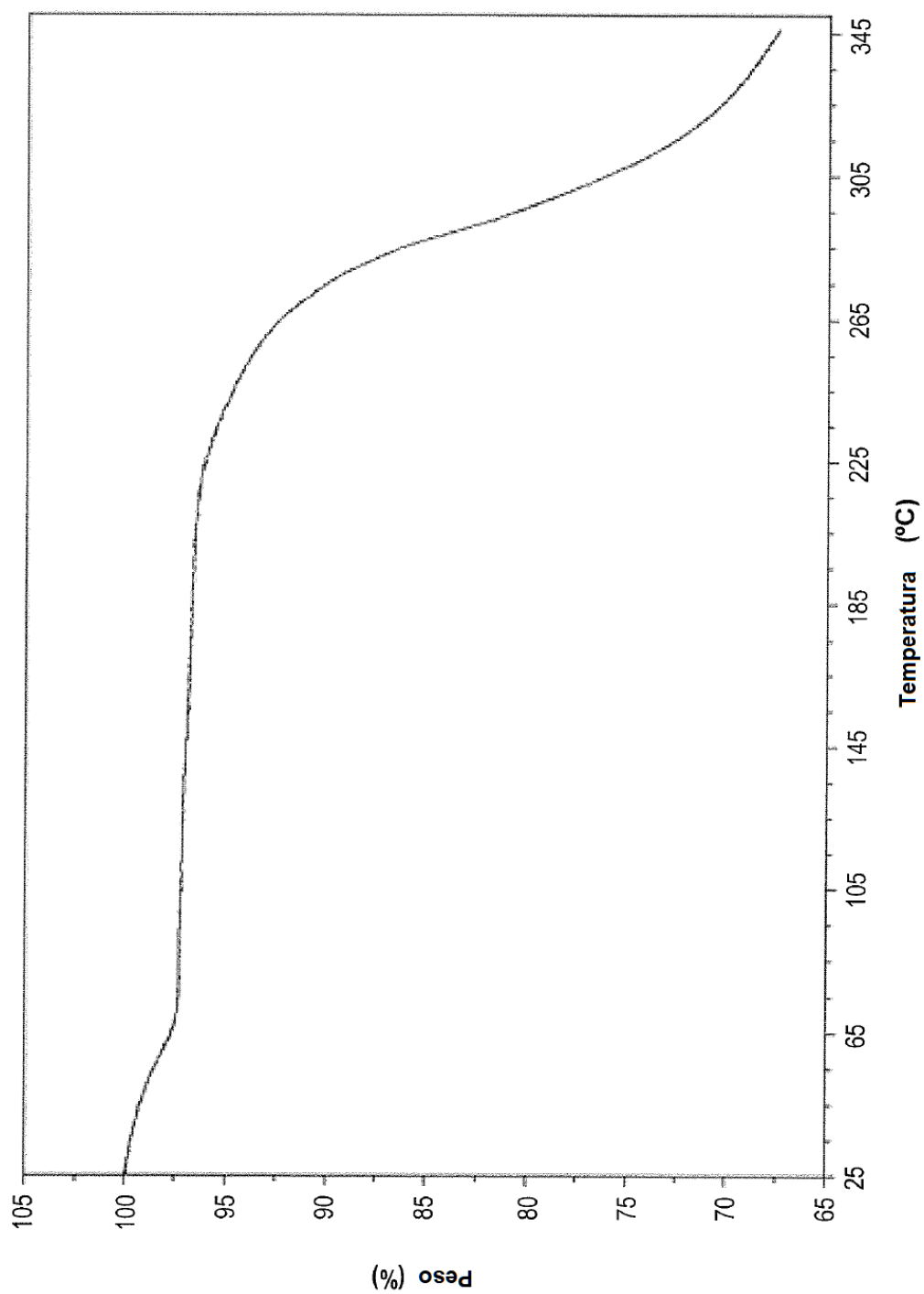


FIG. 9

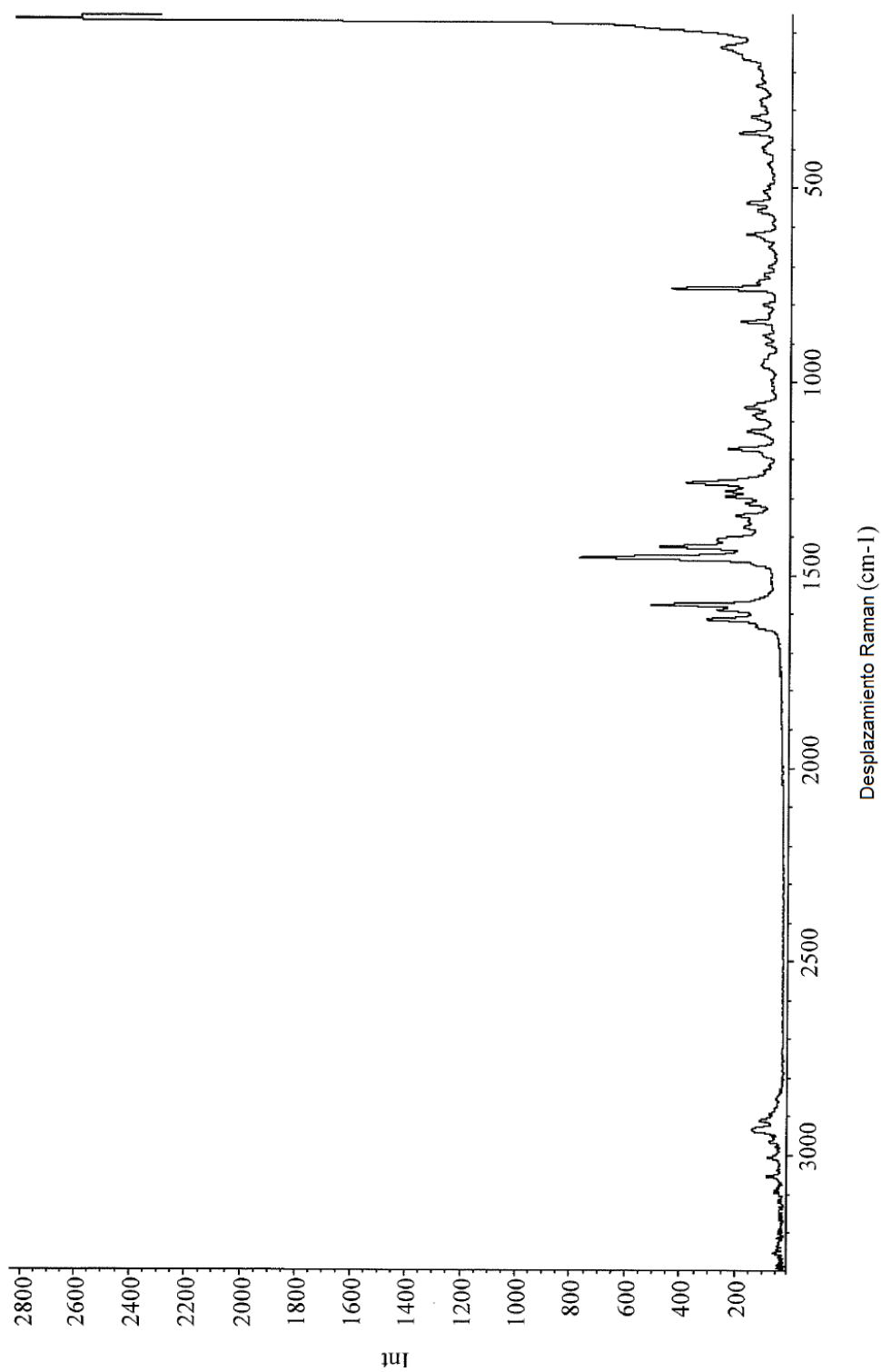


FIG. 10

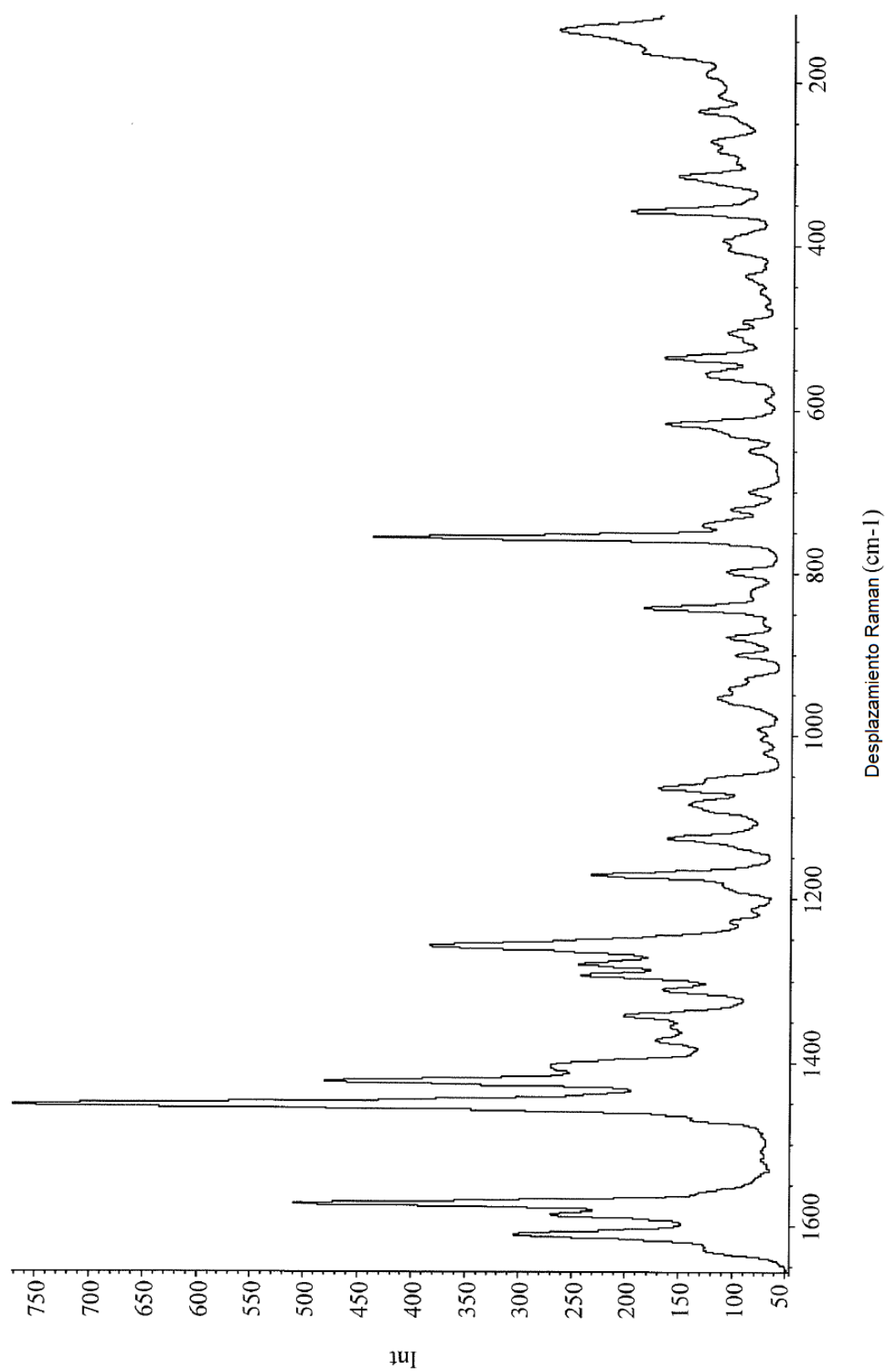


FIG. 11

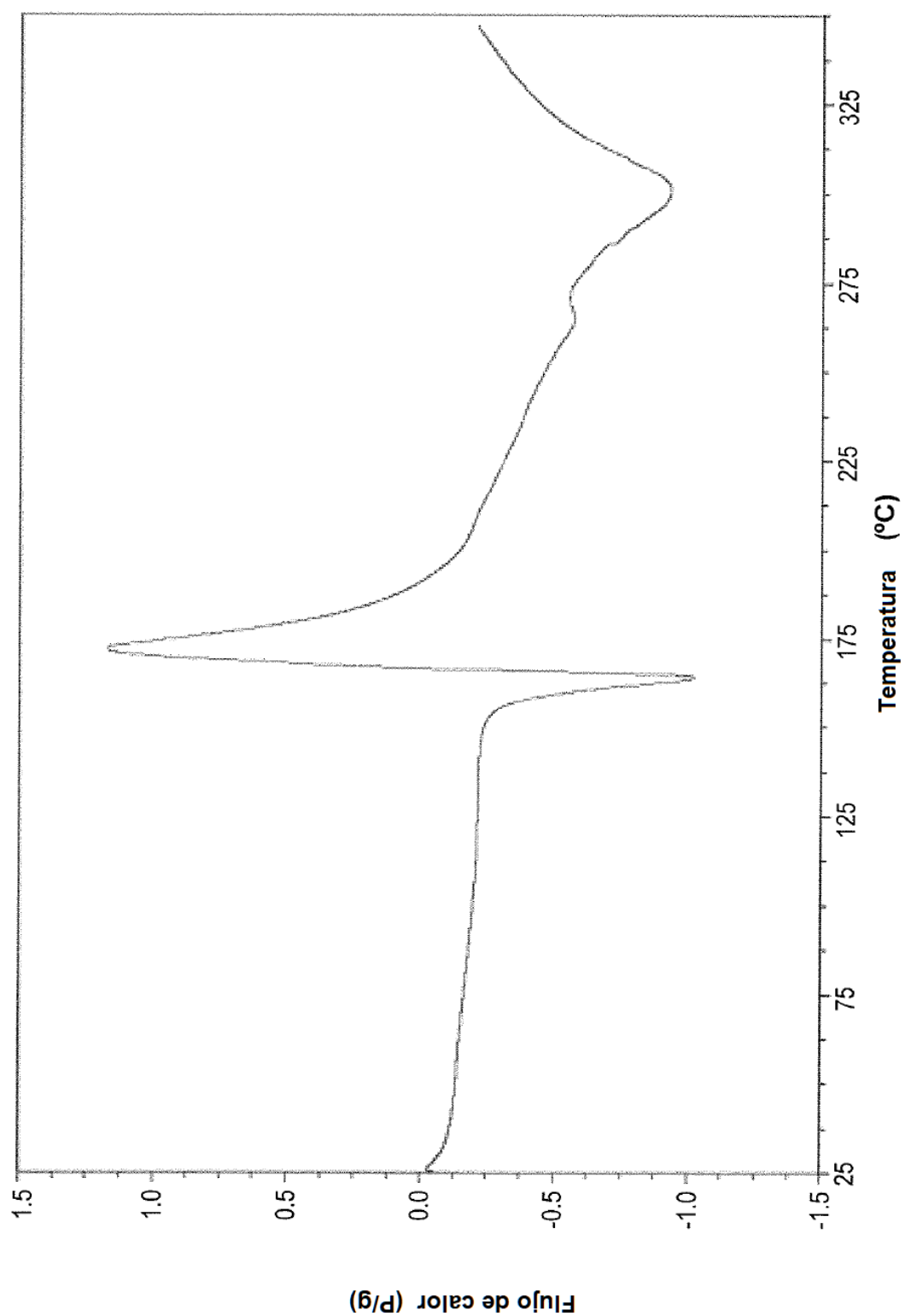


FIG. 12

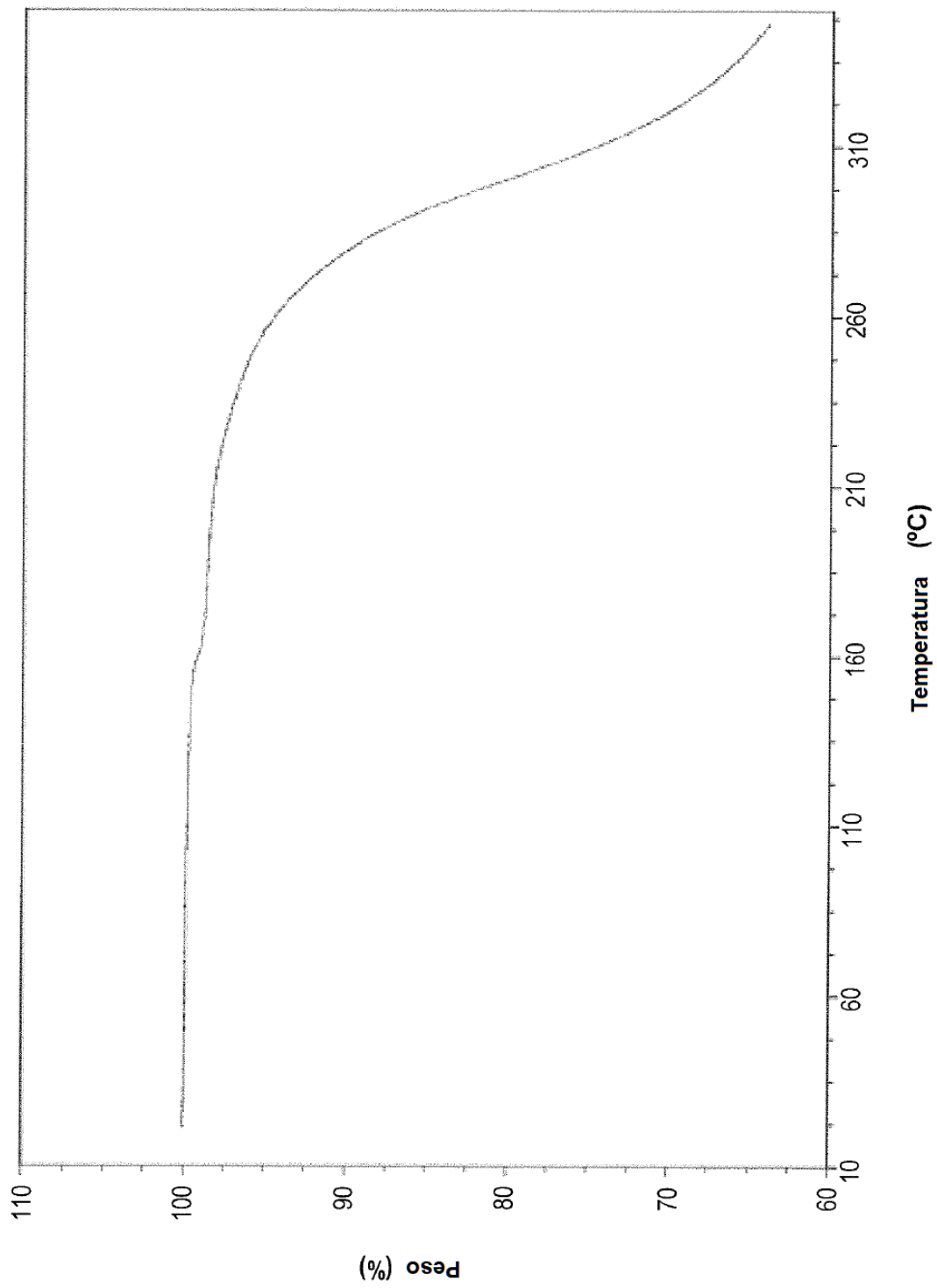


FIG. 13

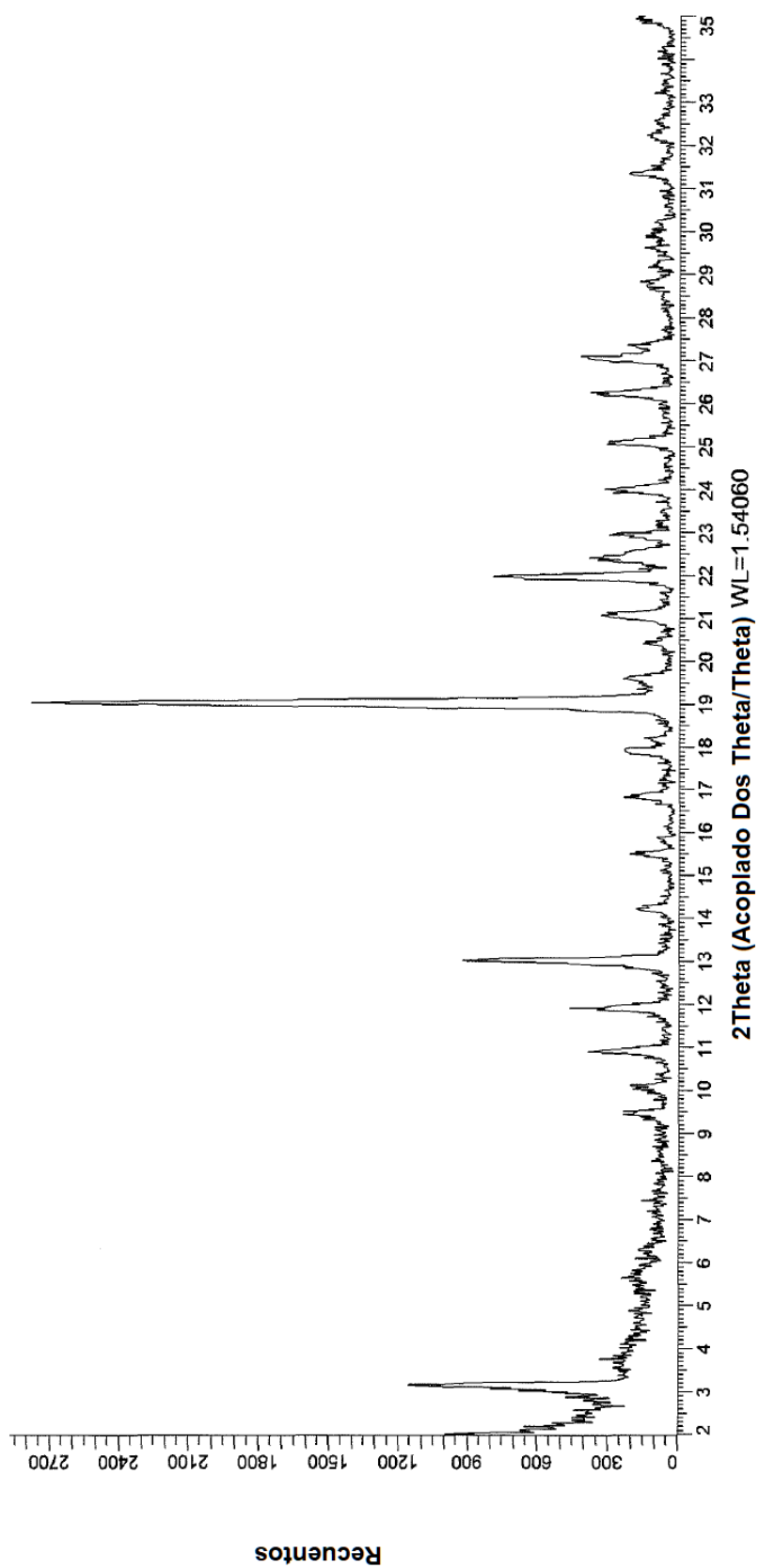


FIG. 14

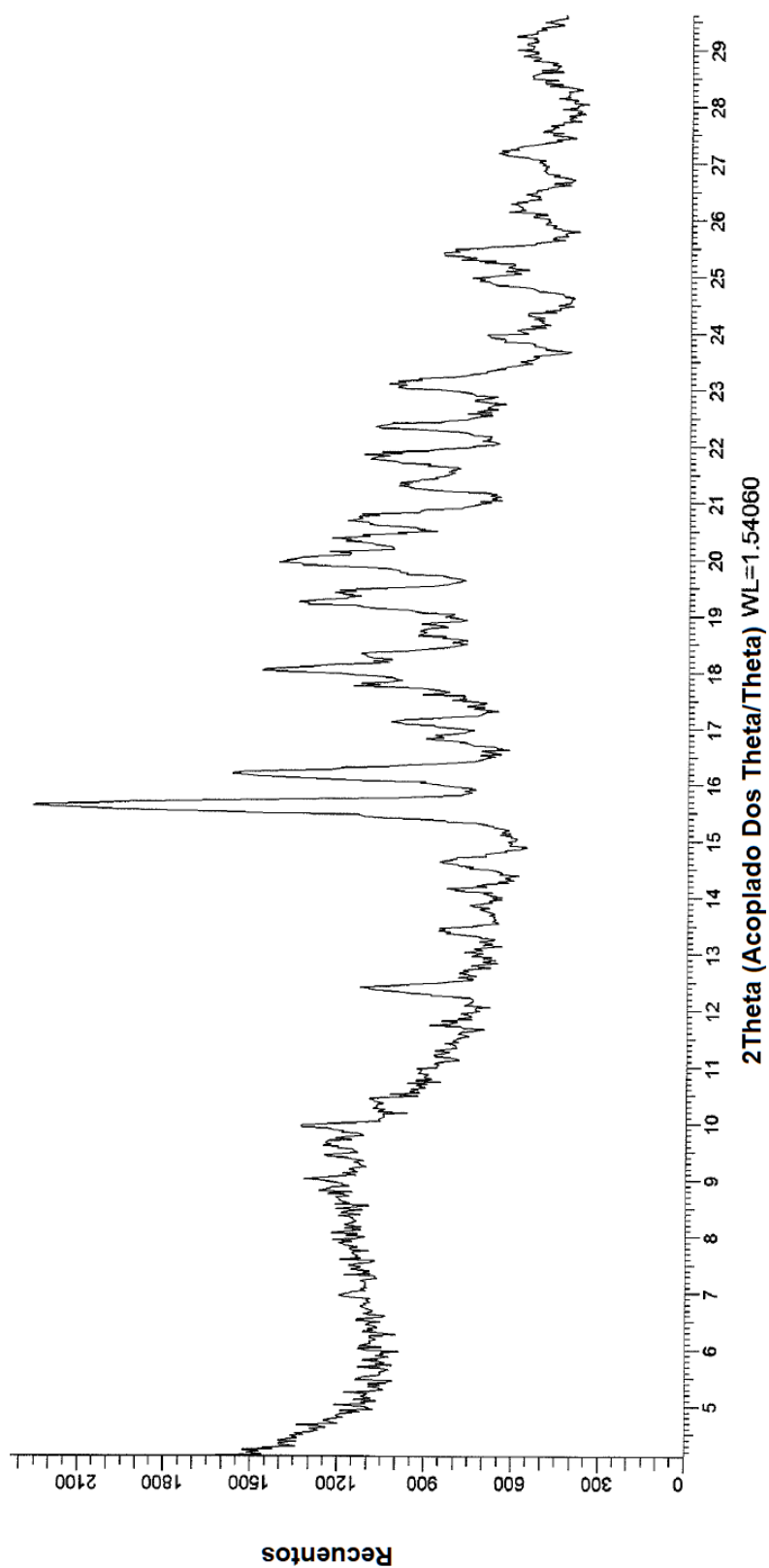


FIG. 15

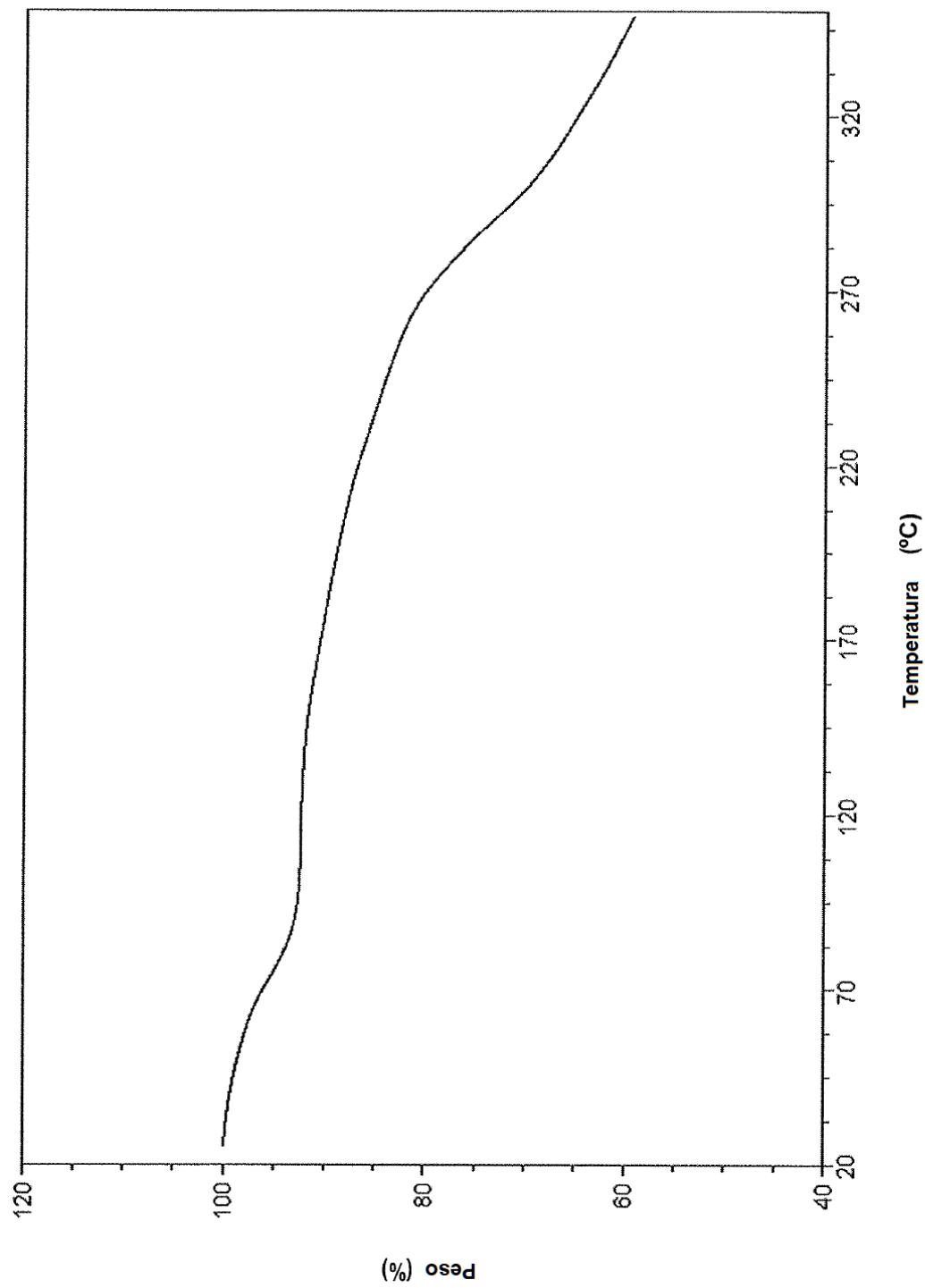


FIG. 16

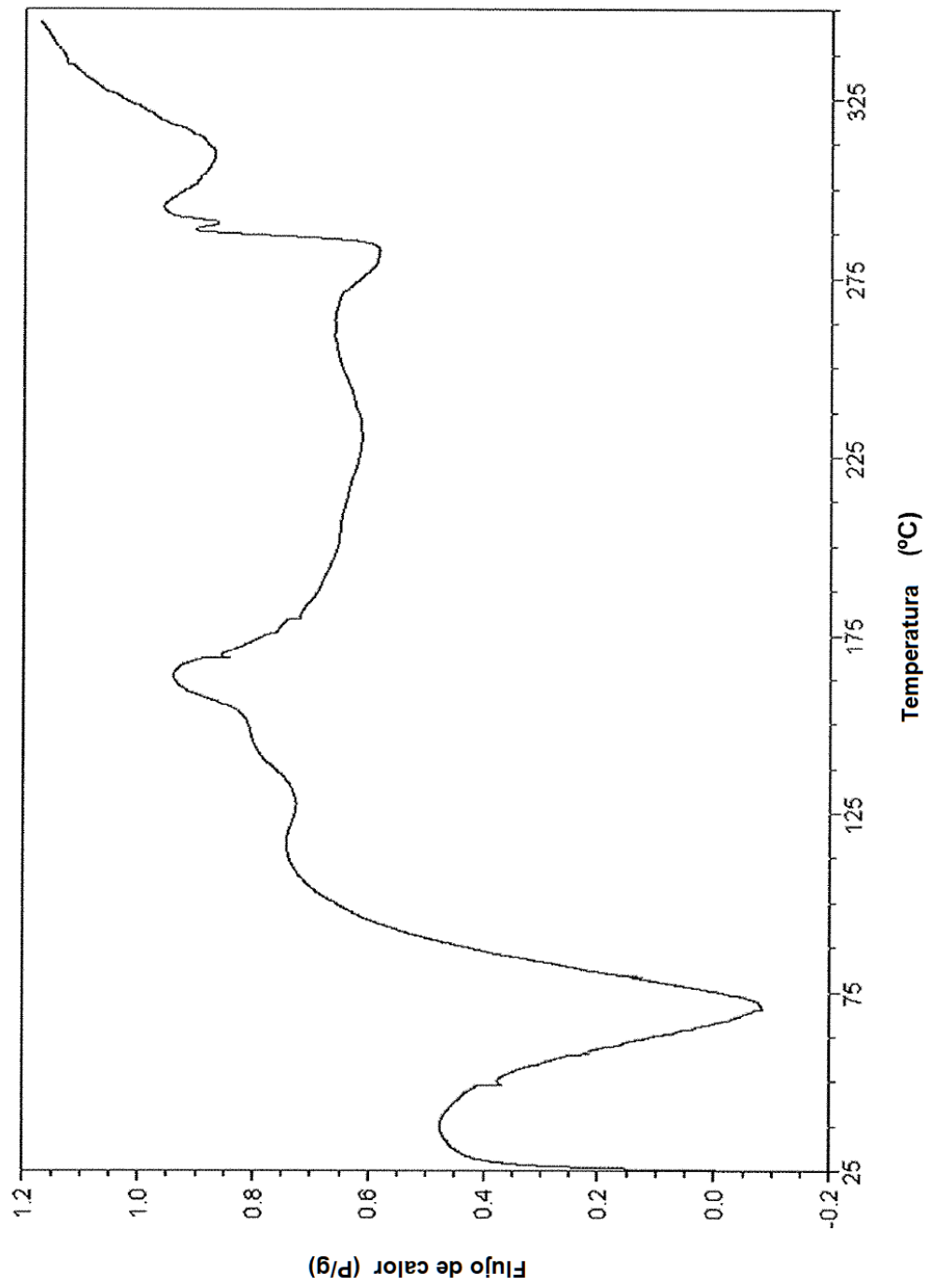


FIG. 17