República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0707493-0 A2**

BRPI0707493A2

(22) Data de Depósito: 31/01/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)

(51) Int.Cl.:
C07D 471/04
C07D 473/34
C07H 19/14
C07H 19/16
A61P 35/00
A61K 31/519
A61K 31/52
A61K 31/7064
A61K 31/7076

(54) Título: **INIBIDORES DE ENZIMAS E1 ATIVADORAS**

(30) Prioridade Unionista: 02/02/2006 US 60/764,487

(73) Titular(es): MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.

(72) Inventor(es): EDWARD J. OLHAVA, STEPAN VYSKOCIL, STEVEN P. LANGSTON

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007002560 de 31/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/092213de 16/08/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE ENZIMAS EI ATIVADORAS. A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (1) que inibem as enzimas EI ativadoras, composições farmacêuticas compreendendo os compostos e métodos usando os compostos. Os compostos são úteis para o tratamento de distúrbios, particularmente distúrbios de proliferação celular, incluindo cânceres, inflamatórios e neurodegenerativos; e inflamação associada com infecção e caquexia.

PI0707493-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**INIBIDORES DE ENZIMAS E1 ATIVADORAS**".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos, composições e métodos para o tratamento de vários distúrbios, particularmente distúrbios de proliferação celular, incluindo cânceres, e inflamatórios. Em particular, a invenção fornece compostos que inibem a atividade de enzimas do tipo E1 ativadoras.

Antecedentes da Invenção

A modificação pós-translacional de proteínas por moléculas similares à ubiquitina (ubls) é um importante processo regulador dentro de células, fazendo papel essencial no controle de muitos processos biológicos incluindo divisão celular, sinalização celular e resposta imunológica. Ubls são pequenas proteínas que são ligadas covalentemente a uma lisina em uma proteína-alvo via uma ligação com isopeptídeos com uma glicina C-terminal da ubl. A molécula similar à ubiquitina altera a superfície molecular da proteína-alvo e pode afetar tais propriedades como interações proteína-proteína, atividade enzimática, estabilidade e localização celular do alvo.

A ubiquitina e outras ubls são ativadas por uma enzima E1 específica que catalisa a formação de um intermediário acil-adenilato com a glicina C-terminal da ubl. A molécula ubl ativada é então transferida para um resíduo de cisteína catalítico dentro da enzima E1 através da formação de um intermediário de ligação tioéster. O intermediário ubl E1 e um E2 associado, resultando em uma troca de tioéster na qual a ubl é transferida para a cisteína do sítio ativo do E2. A ubl é então conjugada à proteína-alvo, tanto diretamente quanto em conjunto com uma E3 ligase, através da formação de ligação isopeptídica com o grupo amino de uma cadeia lateral de uma lisina na proteína-alvo.

A conseqüência biológica da modificação da ubl depende do alvo em questão. A ubiquitina é a melhor caracterizada das ubls e uma conseqüência de modificação pela ubiquitinização é a degradação de proteínas poliubiquitinizadas pelo proteasoma 26S. A ubiquitina é conjugada a suas

proteínas alvo através de cascata enzimática que envolve sua enzima E1 ativadora específica, Uba1 (enzima ativadora de ubiquitina, UAE), uma enzima conjugada da família de E2s e uma ligase de ubiquitina da classe RING ou HECT de E3s. Veja, Huang *et al.*, *Oncogene*.23:1958-71 (2004). A especificidade de alvo é controlada pela combinação particular de proteína E2 e E3, com >40 E2s e >100 E3s sendo conhecidas até o momento. Adicionalmente à ubiquitina, há pelo menos 10 proteínas similares à ubiquitina, acredita-se que cada uma seja ativada por uma enzima E1 ativadora específica e processada através de caminhos de conjugação a jusante similares mas distintos. Outras ubls para as quais enzimas E1 ativadoras foram identificadas incluem Nedd8 (APPBP1-Uba3), ISG15 (UBE1L) e a família SUMO (Aos1-Uba2).

A ubl Nedd8 é ativada pela enzima de heterodímero Nedd8 ativadora (APPBP1-Uba3) (NAE) e é transferida para uma única E2 (Ubc12), finalmente resultando em ligação a proteínas culina. A função de dilatação NED é a ativação de ligases ubiquitina baseadas em culina envolvidas na ubiquitinação e, portanto, modificação de muitos ciclos celulares e proteínas celulares sinalizadoras, incluindo p27 e I-κB. Veja Pan *et al.*, *Oncogene*. 23:1985-97, (2004). A ubl SUMO é ativada pela enzima heterodímero ativadora de sumo (Aos1-Uba2) (SAE) e é transferida para uma única E2 (Ubc9), seguida pela coordenação com múltiplas ligases E3, finalmente resultando em sumoilação de proteínas alvo. Modificação sumo pode afetar a localização celular de proteínas alvo e proteínas modificadas por membros da família SUMO estão envolvidos em transporte nuclear, transdução de sinais e resposta a estresse. Veja Seeler e Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 4:690-9, (2003). A função de sumoilação inclui ativação de caminhos de sinalização celular (por exemplo, sinalização de citocina, WNT, fator de crescimento e hormônio esteróide) envolvidos em regulação de transcrição, bem como caminhos envolvidos no controle de integridade genômica (por exemplo, replicação de DNA, resposta a dano em DNA, recombinação e reparo). Veja Muller *et al.*, *Oncogene*. 23:1998-2006, (2004). Há outras ubls (por exemplo, ISG15, FAT10, Apg12p) para as quais as funções biológicas ainda estão sob

investigação.

Um caminho em particular importante que é regulado via atividades de enzimas E1 ativadoras é o caminho ubiquitina-proteasoma (UPP). Como discutido acima, as enzimas UAE e NAE regulam a UPP em duas etapas diferentes na cascata de ubiquitinação. UAE ativa ubiquitina na primeira etapa da cascata, enquanto a NAE, via ativação de Nedd8, é responsável pela ativação das ligases baseadas em culina, que, por sua vez, são necessárias para a transferência final de ubiquitina para certas proteínas alvo. Um caminho funcional do UPP é necessário para a manutenção celular normal. O UPP desempenha papel central na movimentação de muitas proteínas reguladoras essenciais envolvidas na transcrição, progressão de ciclo celular e apoptose, todos os quais são importantes em estados de doença, incluindo tumores celulares. Veja, por exemplo, King *et al, Science* 274: 1652-1659 (1996); Vorhees *et al., Clin. Cancer Res.*, 9: 6316-6325 (2003) e Adams *et al., Nat. Rev. Cancer*, 4: 349-360 (2004). Células em proliferação são particularmente sensíveis à inibição do UPP. Veja Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA 94: 855-860 (1977). O papel do caminho UPP na oncogênese levou à investigação da inibição do proteasoma como uma terapia anticâncer em potencial. Por exemplo, provou-se que a modulação do caminho UPP através por inibição do proteosoma 26S pelo VELCADE® (bortezomib) é um tratamento eficiente em certos tipos de câncer e é aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo recidivante e refratário. Exemplos de proteínas cujos níveis são controlados pelas ligases de ubiquitina baseadas em culina que estão a jusante de atividade NAE e UAE incluem o inibidor de CDK $p27^{Kip1}$ e o inibidor de NFκB, IκB. Veja, Podust *et al., Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97:4579-4584, (2000) e Read *et al., Mol. Cell Biol.*, 20:2326-2333, (2000). Espera-se que a inibição da degradação de p27 bloqueie a progressão de células através das fases G1 e S do ciclo celular. Interferir com a degradação de IκB deve evitar a localização nuclear de NF-κB, transcrição de vários genes dependentes de NF-κB associados ao fenótipo maligno, e resistência a terapias citotóxicas padrão. Adicionalmente, NF-κB tem papel essencial na expressão de uma série de mediadores pró-inflamatórios, envolvendo um pa-

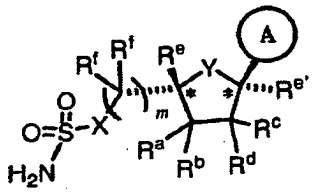
pel para tais inibidores em doenças inflamatórias. Além disso, a inibição de UPP tem sido considerada como um alvo útil para terapêutica adicional, tais como inflamatórios, incluindo, por exemplo, artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, psoríase e lesão de reperfusão; distúrbios neurodegenerativos, incluindo, por exemplo, Mal de Parkinson, doença de Alzheimer, distúrbios de repetição terciárias; dor neuropática; distúrbios isquêmicos, por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto, distúrbios renais e caquexia. Veja, por exemplo, Elliott e Ross, *Am J Clin Pathol.* 116:637-46 (2001); Elliott *et al., J Mol Med.* 81:235-45 (2003); Tarlac e Storey, *J. Neurosci. Res.* 74: 406-416 (2003); Mori *et al., Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 31: 53-61 (2005); Manning, *Curr Pain Headache Rep.* 8: 192-8 (2004); Dawson e Dawson, *Science* 302: 819-822 (2003); Kukan, *J Physiol Pharmacol.* 55:3-15 (2004); Wojcik e Di-Napoli, *Stroke.* 35:1506-18 (2004); Lazarus *et al., Am J Physiol.* 27:E332-41 (1999).

Enzimas E1 ativadoras alvo fornecem uma oportunidade única de interferir com uma variedade de caminhos bioquímicos importantes para manter a integridade da divisão celular e sinalização celular. E1 ativa função de enzimas na primeira etapa de caminhos de conjugalção ubl; desse modo, inibição de uma ezima E1 ativadora modulará especificamente as conseqüências biológicas a jusante da modificação de ubl. Assim, inibição destas enzimas ativadoras, e a inibição resultante de efeitos a jusante da conjugação ubl, representam método de interferência com a integridade de divisão celular, sinalização celular, e diversos aspectos da fisiologia celular que são importantes para mecanismos causadores de doenças. Desta maneira, enzimas E1 tais como UAE, NAE e SAE, como reguladoras de diversas funções celulares, são alvos terapêuticos potencialmente importantes para a identificação de novas abordagens de tratamentos de doenças e distúrbios.

Descrição da Invenção

Esta invenção fornece compostos que são inibidores efetivos de enzimas E1 ativadoras, particularmente NAE. Os compostos são úteis para inibição da atividade de E1 in vitro e in vivo, e são úteis para o tratamento de distúrbios de proliferação celular, particularmente cânceres, e outros distúr-

bios associados com a atividade de E1. Os compostos da invenção são da fórmula geral (I):



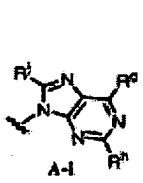
(I)

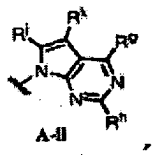
ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, no qual:

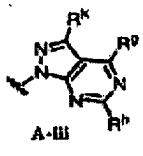
configurações estereoquímicas representadas nas posições com asteriscos indicam estereoquímica relativa;

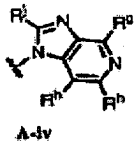
O Anel **A** é selecionado a partir do grupo que consiste em:

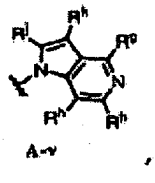
e

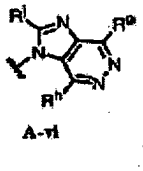

A-i

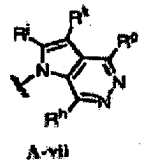

A-ii


A-iii


A-iv


A-v


A-vi


A-vii

em que um átomo de nitrogênio de anel do Anel **A** é opcionalmente oxidado;

X é $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})-$ ou $-O-$;

Y é $-O-$, $-S-$ ou $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^b juntos formam =O; ou R^a e R^c juntos formam uma ligação;

R^b é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático; ou R^b e R^a juntos formam =O; ou R^b, tomado junto com R^d e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^b, tomado

junto com R^e e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

R^c é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ ou R^c e R^a juntos formam uma ligação; ou R^c e R^d juntos formam =O;

R^d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático; ou R^d e R^c juntos formam =O; ou R^d, tomado junto com R^b e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^d, tomado junto com $R^{e'}$ e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

R^e é hidrogênio, ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com R^f e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com R^m e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com R^b e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

$R^{e'}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou $R^{e'}$, tomado junto com R^m e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou $R^{e'}$, tomado junto com R^d e os átomos de carbono intervenientes, forma um anel ciclopropano fundido, que

é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático, fornecido desde que se X é –O- ou –NH-, então R^f não é flúor; ou dois R^f tomados juntos formam =O; ou dois R^f, tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f, tomado junto com R^e e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^f, tomado junto com um R^{f1} adjacente e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropila, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^f e um R^{f1} juntos formam uma ligação dupla;

cada R^{f1} é independentemente hidrogênio ou flúor; ou um R^{f1}, tomado junto com um R^f adjacente e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropila, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^{f1} e um R^f juntos formam uma ligação dupla;

R^{f2} é hidrogênio, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^g é hidrogênio, halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$,$-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^j é hidrogênio, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, ou um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

R^k é hidrogênio, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^m é hidrogênio, flúor, $N(R^4)_2$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; ou R^m e R^n juntos formam =O ou $=C(R^5)_2$; ou R^m e R^e tomados juntos com os átomos de carbono intervenientes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^m e $R^{e'}$ tomados juntos com átomos de carbono intervenientes formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

R^n é hidrogênio, flúor, ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; ou R^m e R^n juntos formam =O ou $=C(R^5)_2$;

cada R^4 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, tomado junto com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que possui, além do átomo de nitrogênio, heteroátomos de 0 a 2 anéis independentemente selecionados a partir de N, O e S;

R^{4x} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída, ou um anel arila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila ou heterociclila; ou

R^{4x} e R^{4y}, tomados juntos como o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que possui, além do átomo de nitrogênio, 0 a 2 heteroátomos independentemente selecionados dentre N, O e S; e

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

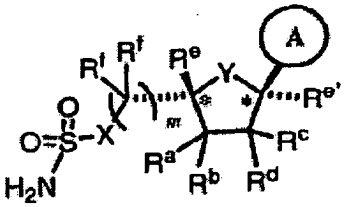
cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou C_{6-10}arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila opcionalmente substituído;

cada R^6 é independentemente um grupo alifático, arila ou heteroarila opcio-

nalmente substituído; e

m é 1, 2 ou 3, fornecido desde que Y seja $-C(R^m)(R^n)-$ quando m é 0.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um composto de fórmula (*I*), caracterizado pela fórmula (*I-A*):

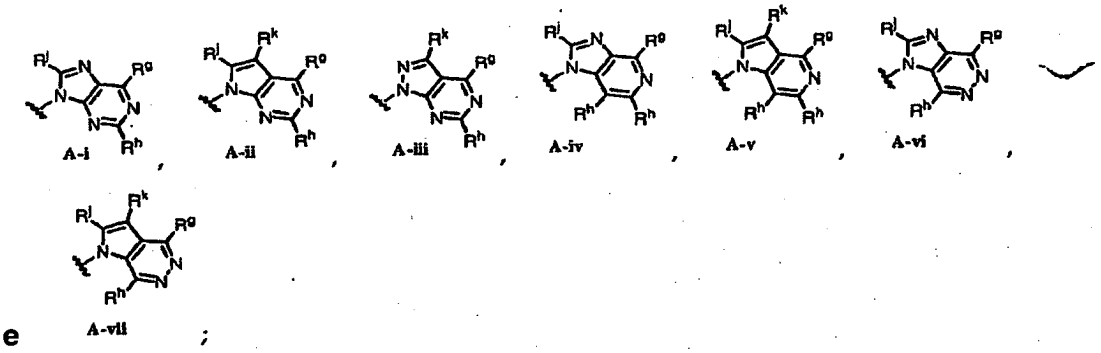


(I-A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que:

configurações estereoquímicas representadas nas posições com asteriscos indicam a estereoquímica relativa;

Anel A selecionado a partir do grupo consiste em:



e ;

em que um átomo de nitrogênio de anel no Anel A opcionalmente é oxidado;

X é $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, -NH- ou -O-;

Y é -O-, -S-, ou $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentes selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

R^b é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático;

R^c é selecionado a partir de um grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, -N(R4)2, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR_4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, -

$OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, OCO_2R^6 ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

R^d é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático ou R^e tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

$R^{e'}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático, ficando fornecido desde que se X é -O- ou -NH-, então R^f não é flúor; ou dois R^f tomados juntos formam =O; ou dois R^f, tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f, tomado junto com R^e e os átomos de carbono intervenientes, formam um anel ciclopropano fundido;

R^g é hidrogênio, halo, NO_2, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, -N(R4)SO2R^6, $-N(R^4)SO_2N(R4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, -OC(O)N(R^4)2, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)_2$-, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^h independentemente é hidrogênio, halogênio, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^j é hidrogênio, $-OR^5$, SR^6, $-N(R^4)_2$ ou um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente; substituídoR^k é hidrogênio, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^m é hidrogênio, flúor, $-N(R^4)_2$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; e

R^n é hidrogênio, flúor ou um do grupo alfático C_{1-4} opcionalmente substituído; ou

R^m e R^n juntos formam =O ou $=C(R^5)_2$;

cada R^4 independentemente é hidrogênio ou opcionalmente um um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, tomados juntos com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, heteroátomos de 0-2 anéis independentemente selecionados de N, O e S;

R^{4x} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila ou ar(C_{1-4})alquila C_{6-10}, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ar(C_{1-4})alquila C_{6-10}, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída ou um anel heteroarila, ou heterociclila, arila de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído; ou

R^{4x} e R^{4y}, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituídos possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, heteroátomos de 0-2 anéis independentemente selecionados de N, O e S; e

cada R^5 independentemente é hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^{5x} é independentemente é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou C_{6-10} arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila opcionalmente substituídos;

cada R^6 independentemente é um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído; e

m é 1, 2, ou 3.

Os compostos da invenção incluem aqueles descritos de maneira geral acima, e são adicionalmente definidos e ilustrados pela descrição detalhada e pelos exemplos mostrados aqui.

Como usado aqui, o termo "E1", "enzima E1" ou "enzima E1 ativadora" refere-se a qualquer uma dentre uma família de enzimas ativadoras dependente de ATP envolvidas na ativação ou promoção de ubiquitina ou conjugação similar à ubiquitina (coletivamente "ubl") a moléculas alvo. Enzimas E1 ativadoras funcionam através de uma adenilação/formação de intermediário tioéster para transferir a ubl apropriada para a respectiva enzima

E2 conjugada através de uma reação de transtiolação. O conjugado E2-ubl ativado resultante promove a conjugação final da ubl à proteína-alvo. Uma variedade de proteínas celulares que possuem um papel na sinalização celular, no ciclo celular e na movimentação protéica são substratos para conjugação de ubl que é regulada através de enzimas E1 ativadoras (por exemplo, NAE, UAE, SAE). A não ser que indicado de outra forma pelo contexto, o termo "enzima E1" pretende referir-se a qualquer proteína de enzima E1 ativadora, incluindo, sem limitação, enzima ativadora de nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), enzima ativadora de ubiquitina (UAE(Uba1)), enzima ativadora de sumo (SAE (Aos1/Uba2)) ou enzima ativadora de ISG15 (Ube1L), preferencialmente NAE, SAE ou UAE humanas e, mais preferencialmente, NAE.

O termo "enzima E1 inibidora" ou "inibidor de enzima E1" é usado para significar um composto que possui uma estrutura como definida aqui, que é capaz de interagir com uma enzima E1 e inibir sua atividade enzimática. Inibir a atividade enzimática de E1 significa reduzir a capacidade de uma enzima E1 ativar conjugação similar a da ubiquitina (ubl) para uma proteína ou peptídeo de substrato (por exemplo, ubiquitinação, dilatação NED, sumoilação). Em várias modalidades, tal redução da atividade de enzima E1 é, pelo menos de cerca de 50%, a pelo menos cerca de 75%, pelo menos de cerca de 90%, a pelo menos cerca de 95% ou pelo menso de cerca de 99%. Em várias modalidades, a concentração de inibidor de enzima E1 requerida para reduzir uma atividade enzimática de E1 é menor do que cerca de 1μM, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 100 nM, menor do que cerca de 50 nM ou menor do que cerca de10 nM.

Em algumas modalidades, tal inibição é seletiva, isto é, o inibidor de enzima E1 reduz a capacidade de uma ou mais enzimas E1 (por exemplo, NAE, UAE ou SAE) de promover conjugação ubl a proteína ou peptídeo de substrato em uma concentração que é mais baixa do que a concentração do inibidor que é requerido para reduzir outro, efeito biológico não relacionado. Em tais modalidades, o inibidor de enzima E1 reduz a atividade de uma enzima E1 em uma concentração que é menor do que a concentração do

inibidor que é necessário para reduzir atividade enzimática de uma enzima E1 diferente. Em outras modalidades o inibidor de enzima E1 também reduz a atividade enzimática de outra enzima E1, preferencialmente uma que esteja envolvida na regulação de caminhos envolvidos no câncer (por exemplo, NAE e UAE).

O termo "cerca de " é usado aqui para significar, aproximadamente, na região de, grosseiramente, ou por volta de. Quando o termo "cerca de" é usado em conjunto com uma faixa numérica, ele modifica aquela faixa estendendo os limites para cima e para baixo dos valores numéricos descritos. Em geral, o termo "cerca de" é usado aqui para modificar um valor numérico acima e abaixo do valor declarado com uma variância de 10%.

O termo "alifático", como usado aqui, significa hidrocarbonetos C_{1-12} de cadeia reta, ramificados ou cíclicos que são completamente saturados ou os quais contêm uma ou mais unidades de insaturação, mas que não são aromáticos. Por exemplo, grupos alifáticos adequados incluem grupos alquila, alquenila, alquinila lineares ramificados ou cíclicos substituídos ou não substituídos e híbridos dos mesmos, tais como cicloalquila, (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloaquil)alquenila. Em várias modalidades, o grupo alifático possui um a dez, um a oito, um a seis, um a quatro ou um, dois ou três carbonos.

Os termos "alquila", "alquenila" e "alquinila", usados sozinhos ou como parte de uma grande porção, refere-se a um grupo alifático de cadeia reta ou ramificada que possui de um a doze átomos de carbono. Para fins da presente invenção, o termo "alquila" será usado quando o átomo de carbono ligando o grupo alifático ao resto da molécula é um átomo de carbono saturado. Entretanto, um grupo alquila pode incluir, sem limitação, metila, etila, propila, alila, propargila, butila, pentila e hexila. O termo "alcóxi" refere-se a um radical -O-alquila.

Para fins da presente invenção, o termo "alquenila" será usado quando o átomo de carbono ligando o grupo alifático ao resto da molécula forma parte de uma ligação dupla carbono-carbono. Grupos alquenila incluem, sem limitação, vinila, 1-propenila, 1-butenila, 1-pentenila e 1-hexenila.

Para fins da presente invenção, o termo "alquinila" será usado quando o átomo de carbono ligando o grupo alifático ao resto da molécula forma parte de uma ligação tripla carbono-carbono. Grupos alquinila incluem, sem limitação, etinila, 1-propinila, 1-butinila, 1-pentinila e 1-hexinila.

O termo "cicloalifático", usado sozinho ou como parte de uma grande porção, refere-se a um sistema de anel alifático cíclico saturado ou parcialmente insaturado que possui de 3 a 14 membros, no qual o sistema de anel alifático é opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o cicloalifático é um hidrocarboneto monocíclico que possui de 3-8 ou 3-6 átomos de carbono de anel. Exemplos não limitantes incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, ciclohexenila, cicloheptila, cicloheptenila, ciclooctila, ciclooctenila e ciclooctadienila. Em algumas modalidades, o cicloalifático é um hidrocarboneto bicíclico com pontes ou fundido que possui 6-12, 6-10 ou 6-8 átomos de carbono de anel, no qual qualquer anel individual no sistema de anel bicíclico possui 3-8 membros.

Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um anel cicloalifático, tomados junto com os átomos de anel interveniente, formam um anel não aromático de 3 a 8 membros ou aromático de 5 ou 6 membros fundidos opcionalmente substituído, que possui 0-3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S. Assim, o termo "cicloalifático" inclui anéis alifáticos que são fundidos a um ou mais anéis arila, heteroarila ou heterociclila. Exemplos não limitantes incluem indanila, 5,6,7,8-tetrahidroquinoxalinila, decahidronaftila ou tetrahidronaftila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel alifático.

Os termos "haloalifático", "haloalquila", "haloalquenila" e "haloalcóxi" referem-se a um grupo alifático, alquila, alquenila ou alcóxi, conforme o caso, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio. Como usado aqui, o termo "halogênio" ou "halo" significa F, Cl, Br ou I. O termo "fluoroalifático" refere-se a um haloalifático no qual o halogênio é flúor.

Os termos "arila" e "ar-", usados sozinhos ou como parte de uma grande porção, por exemplo, "aralquila", "aralcóxi" ou "ariloxialquila" refere-se a um hidrocarboneto aromático C_6 a C_{14}, compreendendo de um a três

anéis, cada um dos quais é opcionalmente substituído. Preferivelmente, o grupo arila é um grupo arila C_{6-10}. Grupos arila incluem, sem limitação, fenila, naftila e antracenila. Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um anel arila, tomados juntos com os átomos do anel interveniente, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros ou aromático de 5 ou 6 membros fundidos opcionalmente substituído possuindo heteroátomos de anel 0-3 selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S. Assim, o termo "arila", como usado aqui, inclui grupos nos quais um anel aromático é fundido a um ou mais anéis heteroarila, cicloalifático ou heterociclila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel aromático. Exemplos não limitantes de tais sistemas de anel fundido incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, fluorenila, indanila, fenantridinila, tetrahidronaftila, indolinila, fenoxazinila, benzodioxanila e benzodioxolila. Um grupo arila pode ser mono, bi, tri ou policíclico, preferivelmente mono, bi ou tricíclico, mais preferivelmente mono ou bicíclico. O termo "arila" pode ser usado intercambiavelmente com os termos "grupo arila", "porção arila" e "anel arila".

Um grupo "aralquila" ou "arilalquila" compreende um grupo arila ligado covalentemente a um grupo alquila, um dos quais é independentemente opcionalmente substituído. Preferivelmente, o grupo aralquila é C_{6-10}aril(C_{1-6})alquila, incluindo, sem limitação, benzila, fenetila e naftilmetila.

Os termos "heteroarila" e "heteroar-", usados sozinhos ou como parte de uma grande porção, por exemplo, heteroaralquila ou "heteroaralcóxi", referem-se a grupos que possuem 5 a 14 átomos de anel, preferivelmente 5, 6, 9 ou 10 átomos de anel; que possuem 6, 10 ou 14 elétrons π compartilhados em um arranjo cíclico; e que possuem, em adição a átomos de carbono, de um a quatro heteroátomos. O termo "heteroátomo" refere-se a nitrogênio, oxigênio ou enxofre e inclui qualquer forma oxidada de nitrogênio ou enxofre e qualquer forma quaternizada de um nitrogênio básico. Assim, quando usado em referência a um átomo de anel de uma heteroarila, o ter-

mo "nitrogênio" inclui um nitrogênio oxidado (como em óxido-N de piridina). Certos átomos de nitrogênio de grupos heteroarila de 5 membros também são substituíveis, como definido com mais profundidade abaixo. Grupos heteroarila incluem, sem limitação, tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, indolizinila, purinila, naftiridinila e pteridinila.

Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes de um anel heteroarila, tomados juntos com os átomos de anel interveniente, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros ou aromático de 5 a 6 membros fundidos opcionalmente substituído que possui heteroátomos de anel 0-3 selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S. Assim, os termos "heteroarila" e "heteroar-", como usados aqui, também incluem grupos nos quais um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis arila, cicloalifático ou heterociclila, no qual o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzatiazolila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila e pirido[2,3,b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Um grupo heteroarila pode ser mono, bi, tri ou policíclico, preferivelmente mono, bi ou tricíclico, mais preferivelmente, mono ou bicíclico. O termo "heteroarila" pode ser usado intercambiavelmente com os termos "anel heteroarila" ou "grupo heteroarila", qualquer um dos termos inclui anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquila" refere-se a um grupo alquila substituído por uma heteroarila, em que as porções alquila e heteroarila são independente opcionalmente substituídas.

Como usado aqui, os termos "anel aromático" e "sistema de anel aromático" referem-se a um grupo mono, bi ou tricíclico opcionalmente substituído possuindo 0 a 6, preferivelmente 0 a 4 heteroátomos, e possuindo 6, 10 ou 14 elétrons π compartilhados em um arranjo cíclico. Assim, os termos "anel aromático" e "sistema de anel aromático" englobam grupos tanto arila

quanto heteroarila.

Como usado aqui, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical heterocíclico" e "anel heterocíclico" são usados intercambiavelmente e referem-se a porção heterocíclica bicíclica fundida de de 6 a 10 membros em ponte de 7 a 10 membros fundida, ou monocíclica de 3 a 7 membros estável que está saturada ou parcialmente insaturada e possui, além de átomos de carbono, um ou mais, preferivelmente um a quatro heteroátomos, como definido acima. Quando usado em referência a um átomo de anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como exemplo, em um anel heterociclila possuindo de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-dihidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila) ou $^{+}$NR (como em pirrolidinila N-substituído). Um anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte em uma estrutura estável, e qualquer um dos átomos do anel pode ser opcionalmente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetrahidrofuranila, tetrahidrotienila, pirrolidonila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, decahidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila e quinuclidinila.

Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um anel heterocíclico, tomados juntos com os átomos de anel interveniente, formam um anel aromático de 5 a 6 membros fundidos ou um anel não aromático de 3 a 8 membros opcionalmente substituídos que possui 0 a 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S. Assim, os termos "heterociclo" e "heterociclila", "anel heterociclila", "grupo heterocíclico", "porção heterocíclica" e "radical heterocíclico" são usados intercambiavelmente aqui e incluem grupos nos quais um anel heterociclila é fundido a um ou mais anéis arila, heteroarila ou anéis cicloalifáticos, tais como indolila, 3H-indolila, cromanila, fenantridinila ou tetrahidroquinolinila, onde o radical ou ponto de ligação está no anel heterociclila. Um grupo hetero-

ciclila pode ser mono, bi, tri ou policíclico, preferivelmente mono, bi ou tricíclico, mais preferivelmente, mono ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila" refere-se a um grupo alquila substituído por uma heterociclila, no qual as porções alquila e heterociclila são independentemente opcionalmente substituídas.

Como usado aqui, o termo "parcialmente insaturado" refere-se a porção de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla entre os átomos do anel. O termo "parcialmente insaturado" pretende englobar anéis tendo múltiplos sítios de insaturação, mas não pretende incluir porções de anéis arila ou heteroarila, como definido aqui.

O termo "grupo ligante" ou "ligante" significa um porções orgânicas que conectam duas partes de um composto. Os ligantes tipicamente compreendem um átomo tal como oxigênio ou enxofre, uma unidade tal como –NH-, $-CH_2-$, -C(O)-, -C(O)NH-, ou uma cadeia de átomos tal como uma cadeia alquileno. A massa molecular de um ligante está tipicamente na faixa de cerca de 14 a 200, preferivelmente na faixa de 14 a 96 com um comprimento de até seis átomos. Em algumas modalidades, o ligante é uma cadeia C_{1-6} alquileno que é opcionalmente substituída.

O termo "alquileno" refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma "cadeia de alquilieno" é um grupo polimetileno, isto é, $-(CH_2)_n-$, no qual n é um inteiro positivo, preferivelmente de um a seis, de um a quatro, de um a três, de um a dois, ou de dois a três. Uma cadeia de alquileno substituído é um grupo polimetileno no qual um ou mais átomos de hidrogênio metileno é substituído por um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído. Uma cadeia alquileno também pode ser substituída em uma ou mais posições por um grupo alifático ou um grupo alifático substituído.

Uma cadeia alquileno também pode ser opcionalmente interrompida por um grupo funcional. Uma cadeia alquileno é "interrompida" por um grupo funcional quando uma unidade de metilemo interna é substituída por um grupo funcional. Exemplos de "grupos funcionais interruptores" adequados incluem $-C(R^*)=C(R^*)-$, -C≡C, -O-, -S- -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^+)-$, -

$N(R^*)$-, -$N(R^+)CO$-, -$N(R^+)C(O)N(R^+)$-, -$N(R^+)CO_2$-, -$C(O)N(R^+)$-, -$C(O)$-, -$C(O)$-$C(O)$-, -CO_2-, -$OC(O)$-, -$OC(O)O$-, -$OC(O)N(R^+)$-, -$C(NR^+)$=N, -$C(OR^*)$=N-, -$N(R^+)$-$N(R^+)$- ou -$N(R^+)S(O)_2$-. Cada R^+, independentemente, é hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído, ou dois R^+ no mesmo átomo de nitrogênio, tomado junto com o átomo de nitrogênio, formam um anel aromático ou não aromático com cinco a oito membros que possui, além do átomo de nitrogênio, zero a dois heteroátomos de anel selecionados dentre N, O e S. Cada R^+ independentemente é hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído.

Exemplos de cadeias alquileno C_{3-6} que foram "interrompidas" com –O- incluem –CH_2OCH_2-, -$CH_2O(CH_2)_2$-, -$CH_2O(CH_2)_3$-, -$CH_2O(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2OCH_2$-, -$(CH_2)_2O(CH_2$-, -$(CH_2)_2O(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_3O(CH_2)$-, -$(CH_2)_3O(CH_2)_2$ e –$(CH_2)_4O(CH_2)$-. Outros exemplos de cadeias de alquileno que são "interrompidas" com grupos funcionais incluem –CH_2GCH_2-, -$CH_2G(CH_2)_2$-, -$CH_2G(CH_2)_3$-, -$CH_2G(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_2GCH_2$-, -$(CH_2)_2G(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_2G(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_3G(CH_2)$-, -$(CH_2)_3G(CH_2)_2$- e -$(CH_2)_4G(CH_2)$-, no qual G é um dos grupos funcionais "interruptores" listados acima.

Para fins de clareza, todos os grupos bivalentes descritos aqui, incluindo, por exemplo, os ligantes de cadeia alquileno descritos acima e as variáveis V^1, V^2, T^1, T^2, T^3 e T^4, devem ser lidos da esquerda para a direita, com a leitura da esquerda para direita correspondente da fórmula ou estrutura na qual a variável aparece.

Alguém versado na técnica reconhecerá que quando uma cadeia alquileno possuindo uma interrupção é ligada a um grupo funcional, certas combinações não são suficientemente estáveis para uso farmacêutico. Apenas compostos estáveis ou quimicamente viáveis estão dentro do escopo da presente invenção. Um composto estável ou quimicamente viável é aquele no qual a estrutura química não é substancialmente alterada quando mantida à temperatura de cerca de -80°C a cerca de +40°C, preferivelmente de cerca de -20°C a cerca de +40°C, na ausência de umidade ou outras condições quimicamente reativas, por pelo menos uma semana,ou um composto

que mantém sua integridade por tempo suficiente para ser útil para administração terapêutica ou profilática a um paciente.

O termo "substituído", como usado aqui, significa que um radical hidrogênio da porção designada é substituído pelo radical de um substituinte específico, fornecido desde que a substituição resulte em um composto estável ou quimicamente viável. O termo "substituível", quando usado em referência a um átomo designado, significa que ligado ao átomo, há um radical hidrogênio, que pode ser substituído pelo radical de um substituinte adequado.

A frase "um ou mais substituintes", como usada aqui, refere-se a um número de substituintes que é igual de um até o número máximo de substituintes possíveis baseado no número de sítios de ligação disponíveis, desde que as condições de estabilidade e viabilidade acima sejam cumpridas. A não ser que indicado de outra maneira, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e os substituintes podem tanto ser iguais quanto diferentes. Como usado aqui, o termo "independentemente selecionado" significa que os mesmos ou diferentes valores podem ser selecionados para múltiplos casos de uma dada variável em um único composto.

Um grupo arila (incluindo a porção arila em aralquila, aralcóxi, ariloxialquila e similares) ou heteroarila (incluindo a porção heteroarila em heteroaralquila e heteroaralcóxi e similares) pode conter um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes no átomo de carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila incluem –halo, - NO_2, -CN, -R^*, -$C(R^*)=C(R^*)_2$, -$C\equiv C\text{-}R^*$, -OR^*, -SR^o, -$S(O)R^o$, -SO_2R^o, -$SO_2N(R^+)_2$, –$N(R^+)_2$, -$NR^+C(O)R^*$, -$NR^+C(O)N(R^+)_2$, -$NR^+CO_2R^o$, -O-CO_2R^o, -$OC(O)N(R^+)_2$, -$OC(O)R^*$, -CO_2R^*, -$C(O)\text{-}C(O)R^*$, -$C(O)R^*$, -$C(O)N(R^+)_2$, -$C(=NR^+)\text{-}N(R^+)_2$, -$C(=NR^+)\text{-}OR^*$, -$N(R^+)\text{-}N(R^+)_2$, -$N(R^+)C(=NR^+)\text{-}N(R^+)_2$, -$NR{+}SO_2$ R^o, -$NR^+SO_2N(R^+)_2$, -$P(O)(R^*)_2$, -$P(O)(OR^*)_2$, -O-P(O)-OR^* e –$P(O)(NR^+)\text{-}N(R^+)_2$, no qual R^o é um grupo alifático ou arila opcionalmente substituído, e R^+ e R^* são como definidos acima, ou dois substituintes adjacentes, tomados junto com seus átomos intervenientes, formam um anel insaturado ou parcialmente insaturado de 5 a 6

membros que possui 0 a 3 átomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S.

Um grupo alifático ou um anel heterocíclico não aromático podem ser substituídos por um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes adequados no carbono saturado de um grupo alifático ou um anel heterocíclico não aromático incluem, sem limitação, aqueles listados para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila e os seguintes: =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N\text{-}N\ (R^+)_2$, $=N\text{-}OR^*$, $=N\text{-}NHC(O)R^*$, $=N\text{-}NHCO_2\ R^o$, $=N\text{-}NHSO_2\ R^o$ ou $=N\text{-}R^*$, onde cada R^* e R^o é como definido acima. Para fins de clareza, o termo "alifático substituído" refere-se a um grupo alifático que possui pelo menos um substituinte não alifático.

Substituintes adequados em um átomo de nitrogênio substituível de um anel heteroarila ou heterocíclico incluem $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $-C(O)R^*$, $-CO_2\ R^o$, $-C(O)\text{-}C(O)R^*$, $-C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2\ R^o$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)\text{-}N(R^*)_2$, e $-NR^*SO_2\ R^o$ onde cada R^* e R^o é como definido acima.

A não ser que de outra forma definido, as estruturas ilustradas aqui devem incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotipicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos que possuem a presente estrutura exceto pela substituição de um átomo de hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um átomo de carbono por um carbono enriquecido ^{13}C ou ^{14}C estão dentro do escopo da invenção.

Também será aparente para alguém versado na técnica que certos compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, sendo todas as formas tautoméricas dos compostos dentro do escopo da invenção. A não ser que a configuração estereoquímica seja expressamente definida, estruturas ilustradas aqui pretendem incluir todas as formas estereoquímicas da estrutura; isto é, as configurações *R* e *S* para cada centro assimétrico. Portanto, a não ser que indicado de outra maneira, os isômeros estereoquímicos únicos bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos compostos presentes estão dentro do escopo da invenção. Como exemplo, os compostos da fórmula (I) em que R^a é hidróxi pode ter configuração *R* ou *S* no átomo de carbono que porta R^a. Ambos os isômeros estereoquímicos *R*

e *S*, bem como todas as misturas dos mesmos, estão inclusos no escopo da invenção.

Onde a configuração estereoquímica em um dado centro assimétrico é definida pela estrutura, a não ser que declarado de outra forma, a configuração ilustrada indica estereoquímica relativa a outros centros assimétricos na molécula. Onde a configuração estereoquímica é definida por nome químico, as designações (rel), (R^*) e (S^*) indicam estereoquímica relativa, enquanto designações (R), (S), (+), (-) e (abs) indicam estereoquímica absoluta.

Nos compostos da fórmula (I), as configurações estereoquímicas ilustradas nas posições com asterisco indicam estereoquímica relativa, a não ser que expressamente declarado como indicação de estereoquímica absoluta. Preferivelmente, a pureza diastereomérica do composto é pelo menos 80%, mais preferivelmente pelo menos 90%, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% e o mais preferivelmente pelo menos 99%. Como usado aqui, o termo "pureza diastereomérica" refere-se à quantidade de um composto que possui a estereoquímica relativa ilustrada, expressa como uma porcentagem da quantidade total de todos os diastereômeros presentes.

Em algumas modalidades, as configurações estereoquímicas ilustradas nas posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta bem como relativa. Preferivelmente, a pureza enantiomérica do composto é de pelo menos 80%, mais preferivelmente pelo menos 90%, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% e, o mais preferivelmente pelo menos 99%. Como usado aqui, o termo "pureza enantiomérica" refere-se à quantidade de um composto que possui a estereoquímica absoluta ilustrada, expressa como a porcentagem da quantidade total do composto ilustrado e seu enantiômero.

Métodos para determinar a pureza diastereomérica e enantiomérica são bem conhecidos na arte. A pureza diastereomérica pode ser determinada por um método analítico capaz de distinguir quantitativamente entre um composto e seus diastereômeros. Exemplos de métodos analíticos adequados incluem, sem limitação, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), cromatografia gasosa (GC) e cromatografia líquida de alto

desempenho (HPLC). De maneira similar, a pureza enantiomérica pode ser determinada por qualquer método analítico capaz de distinguir quantitativamente entre um composto e seu enantiômero. Exemplos de métodos analíticos adequados incluem, sem limitação, GC ou HPLC, usando um material de embalagem de coluna quiral. Enantiômeros também podem ser distinguidos por RMN se primeiramente derivados com um agente derivador enriquecido oticamente, por exemplo, ácido de Mosher.

Nos compostos de fórmula (I), X é $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})-$ ou -O-. Cada R^{f1} é independentemente hidrogênio ou flúor; ou um R^{f1}, tomado junto com um R^f adjacente e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropila; ou um R^{f1} e R^f juntos formam uma ligação dupla. R^{f2} é um hidrogênio, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático. Em algumas modalidades, X é $-CH_2-$, -CHF-, $-CF_2-$, -NH- ou -O-. Em certas modalidades, X é $-CH_2-$, -NH- ou -O-. Em certas modalidades particulares, X é -O-.

Nos compostos de fórmula (I), Y é -O-, -S- ou $-C(R^m)(R^n)-$, no qual R^m e R^n são como descritos acima. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, flúor, $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ alifático), $-N(C_{1-4}$ alifático$)_2$ ou C_{1-4} alifático, ou R^m e R^n juntos formam =O. Em algumas modalidades, Y é -O- ou $-CH_2-$.

Nos compostos de fórmula (I), *m* é 0, 1, 2 ou 3, fornecido desde que Y seja $-C(R^m)(R^n)-$ quando *m* é 0. Em algumas modalidades, *m* é 1, 2 ou 3. Em certas modalidades particulares, *m* é 1.

Nos compostos de fórmula (I), R^a é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^b juntos formam =O; ou R^a e R^c formam uma ligação. Em algumas modalidades, R^a é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, N_3, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$ e $-OC(O)OR^5$. Em algumas modalidades, R^a é selecionado a partir do grupo que consiste

em hidrogênio, -OH, $-OCH_3$, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático e flúor. Em certas modalidades, R^a é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$ e flúor. Em certas modalidades em particular, R^a é -OH.

Nos compostos de fórmula (I), R^c é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^c e R^a juntos formam uma ligação; ou R^c e R^d formam =O. Em algumas modalidades, R^c é hidrogênio, flúor, -CN, N_3, C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $-OR^{5x}$, $-NH(R^4)$, $-N(H)CO_2R^5$, $-N(H)C(O)R^5$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)NHR^4$, $-OC(O)R^5$ e $-OC(O)OR^5$. Em algumas modalidades, R^c é hidrogênio, -OH, $-OCH_3$ ou flúor. Em certas modalidades, R^c é hidrogênio ou -OH.

Nos compostos de fórmula (I), R^b é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático; ou R^b e R^a juntos formam =O; ou R^b, tomado junto com R^d e os átomos de carbono intervenientes, formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^b, tomado junto com R^e e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre flúor ou C_{1-4} alifático.

Nos compostos de fórmula (I), R^d é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático; ou R^d e R^c juntos formam =O; ou R^d, tomado junto com R^b e os átomos de carbono intervenienttes formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^d, tomado junto com R^e e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente sele-

cionados dentre flúor ou C_{1-4} alifático.

Em algumas modalidades, cada um dentre R^b e R^d é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático. Em algumas modalidades, um dentre R^b e R^d é C_{1-4} alifático e o outro é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^b e R^d são, cada um, hidrogênio.

Em uma modalidade, R^a e R^c são, cada um, -OH e R^b e R^d são, cada um, hidrogênio. Em outra modalidade, R^a é –OH, e cada um dentre R^b, R^c e R^d é hidrogênio. Em outra modalidade, R^a é –OH, R^c é flúor ou $-OCH_3$ e R^b e R^d são, cada um, hidrogênio. Em outra modalidade, R^a é –OH, R^b é $-CH_3$, R^c é hidrogênio ou –OH, e R^d é hidrogênio. Em outra modalidade, R^a e R^c formam juntos uma ligação, e R^b e R^d são, cada um, hidrogênio.

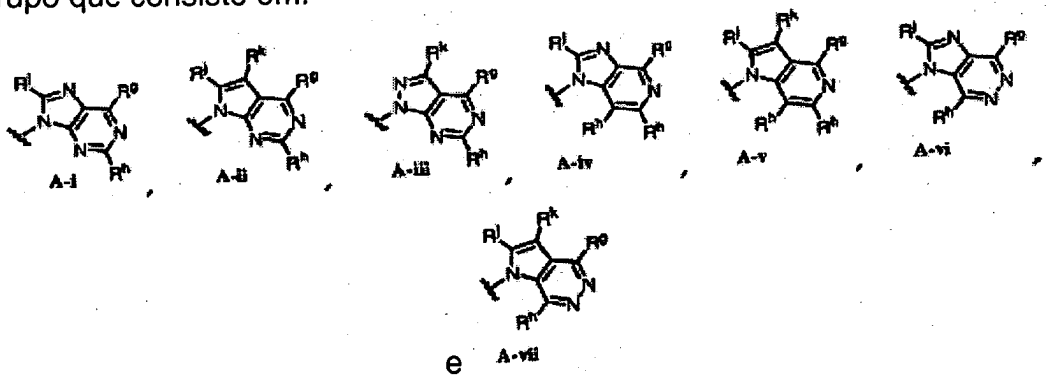
Nos compostos de fórmula (I), cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático, fornecido desde que se X é –O- ou –NH-, então R^f não é flúor; ou dois R^f tomados juntos formam =O; ou dois R^f, tomados juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f, tomado junto com R^e e os átomos de carbono intervenientes, formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^f, tomado junto com um R^{f1} adjacente e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropila, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^f e um R^{f1} juntos formam uma ligação dupla. Em algumas modalidades, cada R^f é independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, um R^f é hidrogênio ou $-CH_3$ e o outro R^f é hidrogênio. Em certas modalidades em particular, cada R^f é hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e tomado junto com um R^f e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com R^m e os átomos de carbono interveni-

entes, formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com R^b e os átomos de carbono intervenientes formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados dentre flúor ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, cada R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, R^e é hidrogênio ou $-CH_3$. Em certas modalidades em particular, cada R^e é hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), $R^{e'}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou $R^{e'}$, tomado junto com R^m e os átomos de carbono intervenientes, formam ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou $R^{e'}$, tomado junto com R^d e os átomos de carbono intervenientes, formam um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, cada R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, $R^{e'}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em certas modalidades em particular, cada $R^{e'}$ é hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), o Anel A é selecionado a partir do grupo que consiste em:



e

onde R^g, R^h, R^j e R^k são como definidos acima e como adicionalmente definidos abaixo.

Nos compostos de fórmula (I), R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, cada R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN, -OH, -O-(C_{1-4} alifático), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} alifático), N-(C_{1-4}

alifático), -SH, -S-(C_{1-4} alifático) ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em certas modalidades, R^h é hidrogênio ou cloro. Em certas modalidades em particular, R^h é hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), R^j é independentemente hidrogênio, OR^5, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, ou um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, cada R^j é independentemente hidrogênio, -OH, -O-(C_{1-4} alifático), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} alifático), -N(C_{1-4} alifático), -SH, -S-(C_{1-4} alifático) ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em certas modalidades, R^j é hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em certas modalidades em particular, R^h é hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), R^k é hidrogênio, halo, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, cada R^k é independentemente um hidrogênio, halo, -OH, -O-(C_{1-4} alifático), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} alifático), -N(C_{1-4} alifático), -SH, -S-(C_{1-4} alifático) ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído. Em certas modalidades, R^k é hidrogênio, halo ou C_{1-4} alifático. Em certas modalidades em particular, R^k é hidrogênio.

Em algumas modalidades, o composto da fórmula (I) é caracterizado por uma das seguintes características:

(a) X é –O-;

(b) Y é –O- ou $–CH_2$-;

(c) R^a é –OH;

(d) R^b e R^d são, cada um, independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

(e) R^c é hidrogênio, flúor ou $-OR^5$;

(f) R^e e $R^{e'}$ são, cada um, hidrogênio;

(g) cada R^f é hidrogênio;

(h) cada R^h é hidrogênio;

(i) R^j é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

(j) R^k é hidrogênio, halo, ou C_{1-4} alifático;

(k) *m* é 1 e

(l) configurações estereoquímicas ilustradas em posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

Nos compostos da fórmula (I), R^g é hidrogênio, halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ ou um alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituídos.

Em algumas modalidades, R^5 é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $V^1-T^1-R^{1g}$, e $-V^1-T^1-R^{2g}$ onde as variáveis R^{1g}, R^{2g}, V^1 e T^1 possuem os valores descritos abaixo.

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-6} substituída por 0 a 2 independentemente selecionados R^{3a} ou R^{3b}, em que a cadeia alquileno é opcionalmente interrompida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $C(=NR^4)-O$ ou $-C(R^6)=N-O-$ e em que T^1 ou uma porção do mesmo opcionalmente forma parte de um anel com 3 a 7 membros.

Em algumas modalidades, T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre flúor ou um C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

Em certas modalidades, T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre flúor , C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático.

Cada R^{3a} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em -F, -OH, $-O(C_{1-4}$ alquila), -CN, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquila), $-C(O)NH_2$ e $-C(O)NH(C_{1-4}$ alquila).

Cada R^{3b} é independentemente C_{1-3} alifático opcionalmente

substituído por R^{3a} ou R^7, ou dois substituintes R^{3b} no mesmo átomo de carbono, tomados junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel cicloalifático com 3 a 6 membros.

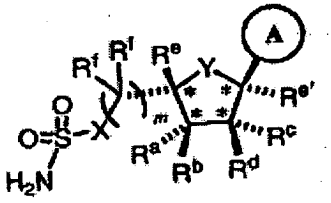
Cada R^7 é independentemente um anel arila ou heteroarila opcionalmente substituído.

V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)-$, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR_4)-O-$, ou $-C(R^6)=N-O-$. Em algumas modalidades, V^1 $-N(R^4)C(O)-$, é $-N(R^4)C(O)-N(R^4)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$ ou $-N(R^4)CO_2-$. Em certas modalidades, V^1 é $-N(R^4)C(O)-$ ou $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$. Em outras modalidades, V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)$, -C≡C-, -O-, -S- ou $-N(R^4)-$.

Cada R^{1g} é independentemente um anel arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalifático opcionalmente substituído.

Cada R^{2g} é independentemente $-NO_2$, CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2-$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-S(O)_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R)^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ ou $-C(R^6)=N-OR^5$.

A invenção também refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (I), caracterizado pela fórmula (II):

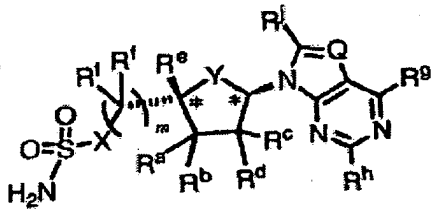


(II)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no qual o Anel A e as variáveis X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, $R^{e'}$, R^f e *m* possuem os valores e valores

preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

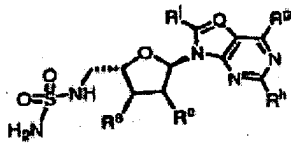
A invenção também se relaciona a um subgênero dos compostos da fórmula (I), caracterizado pela fórmula (III):



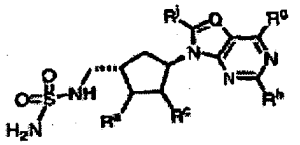
(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o Q é =N- ou =C(R^k)- e as variáveis X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^j, R^k, e *m* possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

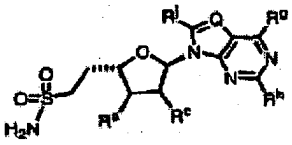
Várias modalidades em particular da invenção referem-se ao subgênero dos compostos da fórmula (III), representados pelas fórmulas (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E) e (III-F):



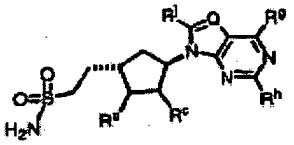
(*III-A*)



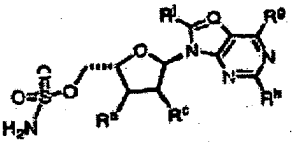
(*III-B*)



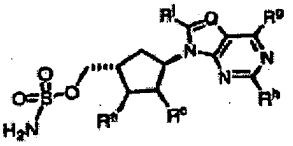
(*III-C*)



(*III-D*)



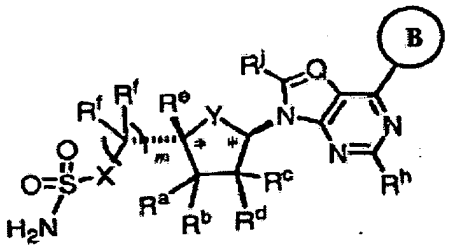
(*III-E*)



(*III-F*)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no qual as variáveis Q, R^a, R^c, R^g, R^h e R^j possuem os valores e valores preferenciais descritos aqui para a fórmula (I).

Uma modalidade da invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^g é um grupo arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído. Em tais modalidades,a invenção refere-se a um subgênero dos compostos da fórmula (I), caracterizado pela fórmula (IV):



(IV)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

o Anel B é um anel arila ou heteroarila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído possuindo de zero a três átomos de nitrogênio do anel e opcionalmente um heteroátomo de anel adicional selecionado dentre oxigênio e enxofre; e

as variáveis Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j e *m* possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

Em algumas modalidades, R^g é furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, fenila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila ou triazinila opcionalmente substituído, em que um átomo de nitrogênio do anel em R^g é opcionalmente oxidado. Em certas modalidades em particular, R^g é uma fenila, imidazolila ou triazolila opcionalmente substituído.

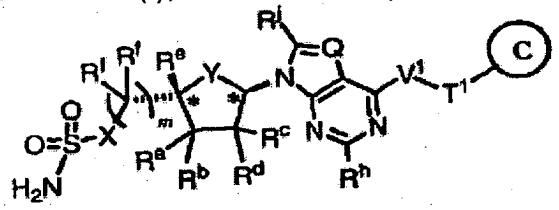
Átomos de carbono de anel substituível no Anel B são preferivelmente substituídos por 0 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$ ou um alifático opcionalmente substituído, ou um grupo arila, heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois substituintes adjacentes opcionalmente substituídos, tomados junto com átomos do anel interveniente, formam um anel aromático ou não aromático de 4 a 8 membros fundidos opcionalmente substituído por 0 a 3 heteroátomos do anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N e S.

Em algumas modalidades, o Anel B é substituído por 0 a 2 subs-

tituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, -CN, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^5$, $-OR^5$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^5$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$. As variáveis R^4, R^5, R^6, R^{4x}, R^{4y} e R^{5x} possuem os valores descritos acima para a fórmula (I).

Outra modalidade da invenção refere-se a um composto da fórmula (I), em que R^g é $-V^1$-T^1-R^{1g}, $-V^1$-R^{1g}, $-T^1$-R^{1g} ou T^1-V^1-R^{1g}. R^{1g} é grupo arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalifático mono ou bicíclico opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, a cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^5$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$-OR^{5x}. Em certas modalidades, T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por ou dois grupos independentemente selecionados dentre flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático. Em algumas modalidades, V^1 é $-N(R^4)C(O)$-, $-N(R^4)C(O)N(R^4)$-, $N(R^4)SO_2$-, $N(R^4)SO_2N(R^4)$- ou $N(R^4)CO_2$-. Em certas modalidades, V^1 é $-N(R^4)C(O)-$ ou $N(R^4)C(O)N(R^4)$-. Em outras modalidades, V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)$, $-C\equiv C$-, -O-, -S- ou $-N(R^4)$-. Em tais certas modalidades, V^1 é $-N(R^4)$-.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se ao subgênero dos compostos da fórmula (I), caracterizado pela fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

V^1 é $-N(R^8)$-, -O- ou –S-;

R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois

substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^5 ou -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

Anel C é um anel heterociclila ou cicloalifático com 3 a 8 membros opcionalmente substituído ou um anel arila ou heteroarila com 5 ou 6 membros opcionalmente substituído; e

as variáveis Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j e *m* possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

Em tais modalidades, T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático.

Em algumas modalidades, o Anel C é substituído por 0-2 R^o e 0-2 R^{8o}, em que:

cada R^o é independentemente halo, -NO_2, -CN, -$C(R^5)=C(R^5)_2$, -$C\equiv C-R^5$, -OR^5, -SR^6, -$S(O)R^6$, -SO_2R^6, -$SO_2N(R^4)_2$, -$N(R^4)_2$, -$NR^4C(O)R^5$, -$NR^4C(O)N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $NR^4CO_2R^6$, $NR^4SO_2R^6$, -$N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, -O-$C(O)R^5$, -OCO_2R^6, -$OC(O)N(R^4)_2$, -$C(O)R^5$, -CO_2R^5, -$C(O)N(R^4)_2$, -$C(O)N(R^4)-OR^5$, -$C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, -$N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, -$C(=NR^4)-N(R^4)_2$, -$C(=NR^4)-OR^5$, -$C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, -$C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático opcionalmente substituído, ou um grupo arila, heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois R^o no mesmo átomo de carbono do anel saturado, tomado junto com o átomo de carbono, forma um anel heterociclila ou cicloalifático espirocíclico com 3 a 8 membros opcionalmente substituído; ou dois R^o adjacentes, tomados juntos com os átomos do anel interveniente, formam um anel aromático ou não aromático com 4 a 8 membros fundidos opcionalmente substituído que possui 0 a 3 heteroátomos de anel selecionados do grupo que consiste em O, N e S;

cada R^{8o} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^5 ou -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; e

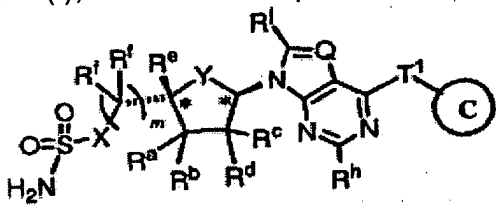
as variáveis R^{4x}, R^{4y} e R^{5x} possuem os valores descritos acima

para a fórmula (I).

Em tais modalidades, o Anel C é um anel cicloalifático C_{3-6}, fenila, pirrolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolinila, imidazolinila, pirazolinila, pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila ou tetrahidropirimidinila, sendo qualquer um deles substituído por 0-2 R^o e 0-2 R^{8o}.

Em certas modalidades, T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-2} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados dentre flúor ou um C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ e o Anel C é um anel cicloalifático C_{3-6}, fenila, oxazolila ou isoxazolila, sendo qualquer um deles substituído por 0-2 R^{8o} e é opcionalmente fundido a um benzeno, dioxolano ou dioxano opcionalmente substituído.

Outra modalidade da invenção refere-se a um subgênero dos compostos da fórmula (I), caracterizado pela fórmula (VI):



(VI)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no qual:

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

Anel C é um anel heterociclila ou cicloalifático com 3 a 8 membros ou um anel arila ou heteroarila com 5 ou 6 membros, sendo qualquer um deles substituído por 0-2 R^o e 0-2 R^{8o}; e

as variáveis Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j, R^o, R^{8o} ,R^{4x}, R^{4y}, R^{5x} e *m* possuem os valores e valores preferenciais descritos acima pa-

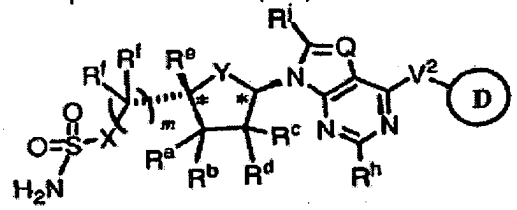
ra as fórmulas (I)-(V).

Em uma modalidade em particular, a invenção refere-se a um composto da fórmula (VI) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-2} opcionalmente substituída por um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^{5x} e -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; e

Anel C é fenila, que é substituído por 0-2 R^{8o} e opcionalmente é fundido a um anel benzeno, dioxolano ou dioxano opcionalmente substituído.

Outra modalidade da invenção refere-se a um composto da fórmula (I), caracterizado pela fórmula (VII):



(VII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

V^2 é –$N(R^8)$-, -O- ou –S-;

R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

Anel D é um anel arila, heteroarila, heterociclila ou cicloalifático opcionalmente substituído; e

as variáveis Q, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^j e *m* possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

Em algumas modalidades, V^2 é –$N(R^8)$-. Em certas modalidades, V^2 é –NH-.

Em algumas modalidades, o Anel D é um sistema de anel mono, bi ou tricíclico. Em algumas modalidades, o Anel D selecionado a partir do grupo que consiste em furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, fenila, naftila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, indolila, isoindolila, indazolila, benzimidazolila, benzetiazolila, benzotieni-

la, benzofuranila, purinila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, tetrahidrofuranila, tetrahidrotienila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolionila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, decahidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, quinuclidinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, indanila, fenantridinila, tetrahidronaftila, indolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, ciclohexenila, cicloheptila, cicloheptenila, ciclooctila, ciclooctenila, ciclooctadienila, bicicloheptanila e biciclooctanila. Em certas modalidades, o Anel D é uma indanila, tetrahidronaftila ou cromanila opcionalmente substituído.

O Anel D pode ser insubstituído ou pode ser substituído em apenas um ou em ambos os anéis componentes, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Em particular, cada átomo de carbono do anel saturado substituível no Anel D é insubstituível ou substituível com =O, =S, $=C(R^5)_2$, $=N\text{-}N(R^4)_2$, $=N\text{-}OR^5$, $=N\text{-}NHC(O)R^5$, $=N\text{-}NHCO_2R^6$, $N\text{-}NHSO_2R^6$, $=N\text{-}R^5$ ou $-R^p$. Cada átomo de carbono de anel insaturado substituível no Anel D é insubstituível ou substituível com $-R^p$. Cada átomo de nitrogênio do anel substituível no Anel D é insubstituível ou substituível com $-R^{9p}$. As variáveis R^p e R^{9p} possuem os valores descritos abaixo.

Cada R^p independentemente é halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C\text{-}R^5$, $-OR^5$,$-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}R^6$, $NR^4CO_2R^6$, $N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O\text{-}C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $N\text{-}NHSO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}C(O)R^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)\text{-}OR^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(R^6)=N\text{-}OR^5$, ou um alifático opcionalmente substituído, ou um grupo arila, heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois R^p no mesmo átomo de carbono saturado, tomados junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel cicloalifático espirocíclico com 3 a 6 membros opcionalmente substituído.

Cada R^p é independentemente $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$ ou C_{1-4} alifático opcionalmente substituído por R^3 ou R^7.

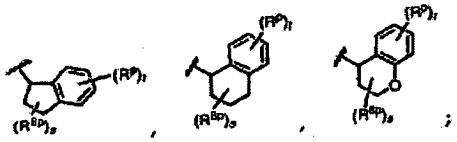
Em algumas modalidades, cada R^p é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-R^{1p}$, $-R^{2p}$, $-T^2-R^{1p}$ e $-T^2-R^{2p}$; ou dois R^p no mesmo átomo de carbono saturado, tomado com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel cicloalifático espirocíclico com 3 a 6 membros opcionalmente substituído. As variáveis R^{1p}, R^{2p} e T^2 possuem os valores descritos abaixo.

T^2 é uma cadeia alquileno C_{1-6} opcionalmente substituída por R^{3a} ou R^{3b}.

Cada R^{1p} independentemente é um grupo arila, heteroarila ou hetereciclila opcionalmente substituído.

Cada R^{2p} é independentemente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ ou $-C(R^6)=N-OR^5$.

Em algumas modalidades, o Anel D é selecionado a partir do grupo que consiste em:



;

cada R^p é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

cada R^{8p} é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, fornecido desde que R^{8p} seja outro que não $-OR^{5x}$, ou $-N(R^{4x})(R^{4y})$ quando localizado em uma posição adjacente a um átomo de

oxigênio do anel e, adicionalmente fornecido desde que quando dois R^{8p} estejam ligados ao mesmo átomo de carbono, um deve ser selecionado do grupo que consiste em flúor, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ e C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono juntos formam $=O$ ou $=C(R^{5x})_2$; ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar um anel espirocíclico com 3 a 6 membros;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4;

t é 0, 1 ou 2; e

as variáveis R^{4x}, R^{4y} e R^{5x} possuem os valores descritos para a fórmula (I).

Em algumas modalidades, cada R^{8p} é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, de $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados para formar um anel espirocíclico com 3 a 6 membros, fornecido desde que R^{8p} seja outro que não $-OR^{5x}$ ou $-N(R^{4x})(R^{4y})$ quando localizado em uma posição adjacente a um átomo de oxigênio do anel; e

s é 0, 1 ou 2.

Outra modalidade da invenção refere-se a um composto da fórmula (I), no qual:

R^g é $-N(R^8)(R^9)$;

R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

R^9 é hidrogênio, C_{1-4} alifático, T^3-R^{9a} ou T^4-R^{9b};

T^3 é uma cadeia alquileno C_{1-6} substituída por 0-2 R^{3a} ou R^{3b} independentemente selecionado;

T^4 é uma cadeia alquileno C_{2-6} substituída por 0-2 R^{3a} ou R^{3b} independentemente selecionado;

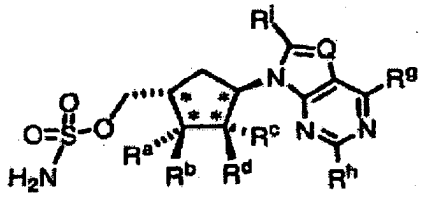
R^{9a} é $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$,

$-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ ou $-C(=NR^4)-OR^5$; e

R^{9b} é halo, $-NO_2$, -CN, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2-R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-N(R^4)-(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$ ou $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$.

Em algumas tais modalidades, R^9 é hidrogênio ou um C_{1-6} alifático ou C_{1-6} fluoroalifático opcionalmente substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

Em uma modalidade particular, a invenção refere-se a um subgênero dos compostos da fórmula (I), caracterizado pela fórmula (VIII):



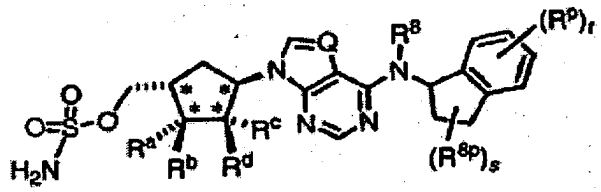
(VIII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

as configurações ilustradas em posições com asteriscos indicam estereoquímica absoluta; e

as variáveis Q, R^a, R^b, R^c, R^d, R^g, R^h e R^i possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para as fórmulas (I)-(VII).

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um subgênero dos compostos da fórmula (VIII), caracterizado pela fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^a, é –OH;

R^b e R^d são cada um independentemente hidrogênio, flúor ou C_{1-4} alifático;

R^c é hidrogênio, flúor ou $-OR^{5x}$;

R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

cada R^p é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^{5x} ou -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^{5x} ou -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

cada R^{8p} é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^{5x}, de -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^{5x} ou -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, fornecido desde que R^{8p} seja outro que não -OR^{5x}, ou -$N(R^{4x})(R^{4y})$ quando localizado em uma posição adjacente a um átomo de oxigênio do anel e, adicionalmente, fornecido desde que quando dois R^{8p} são ligados ao mesmo átomo de carbono, um deve ser selecionado do grupo que consiste em flúor, -CO_2R^{5x}, -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, e C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído por -OR^{5x}, -$N(R^{4x})(R^{4y})$, -CO_2R^{5x} ou -$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono juntos formam =O ou =$C(R^{5x})_2$;

R^{4x} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila ou C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída, ou um anel arila, heteroarila ou heterociclila com 5 a 6 membros opcionalmente substituído; ou

R^{4x} e R^{4y}, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formam um anel heterociclila com 4 a 8 membros opcionalmente substituído, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados dentre N, O e S;

cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila ou uma C_{6-10} arila ou C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila opcionalmente substituída;

s é 0, 1, 2, 3 ou 4; e

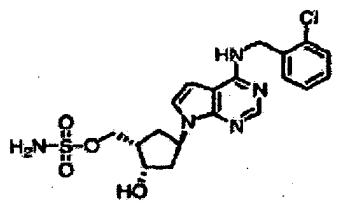
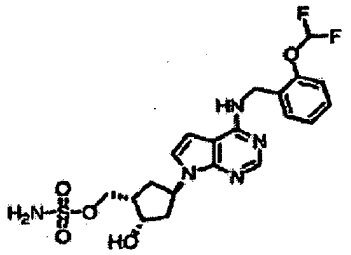
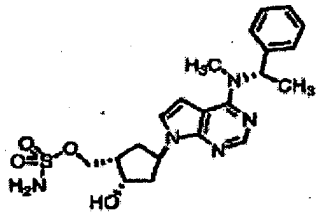
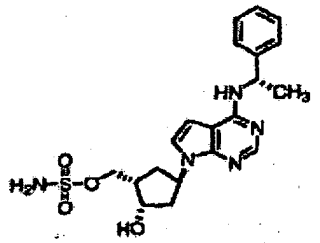
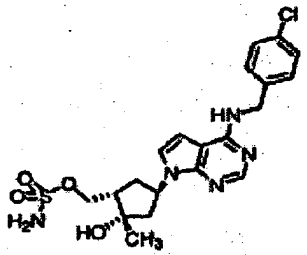
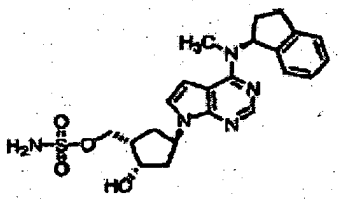
t é 0, 1 ou 2.

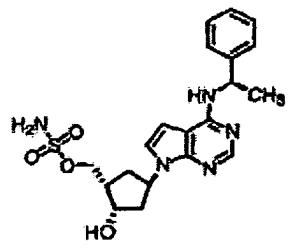
As definições de subgêneros para o Anel A e variáveis X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f descritas para a fórmula (I) também são aplicáveis às fórmulas (II)-(VIII). Os compostos pertencentes a qualquer combinação dos valores preferenciais para as variáveis descritas aqui estão dentro do escopo

da presente invenção.

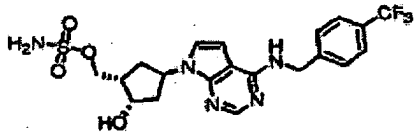
Exemplos representativos dos compostos da fórmula (I) são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1: Inibidores de Enzima E1 Ativadora

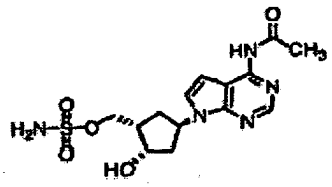
 I-1	 I-2
 I-3	 I-4
 I-5	 I-6



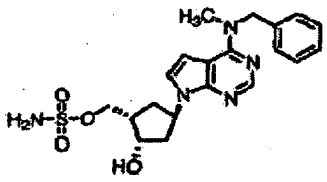
I-7



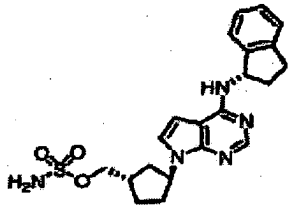
I-8



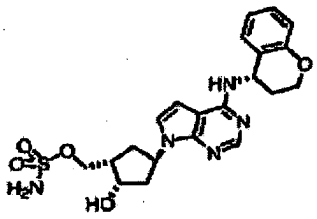
I-9



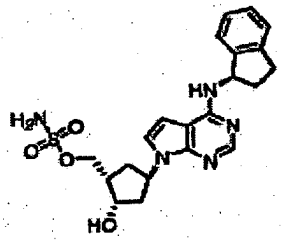
I-10



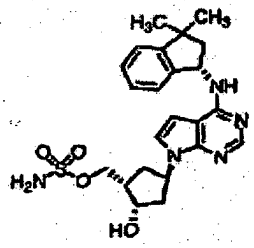
I-11



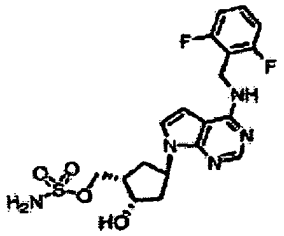
I-12



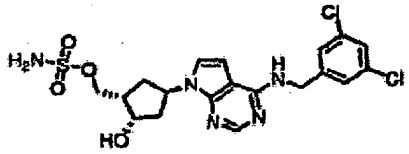
I-13



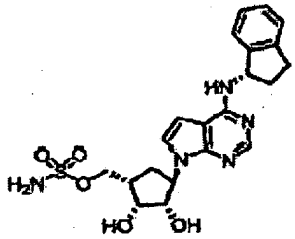
I-14



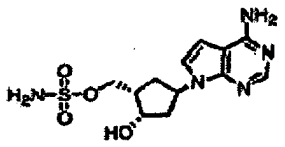
I-15



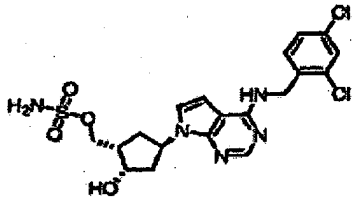
I-16



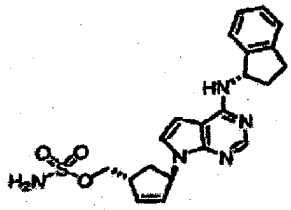
I-17



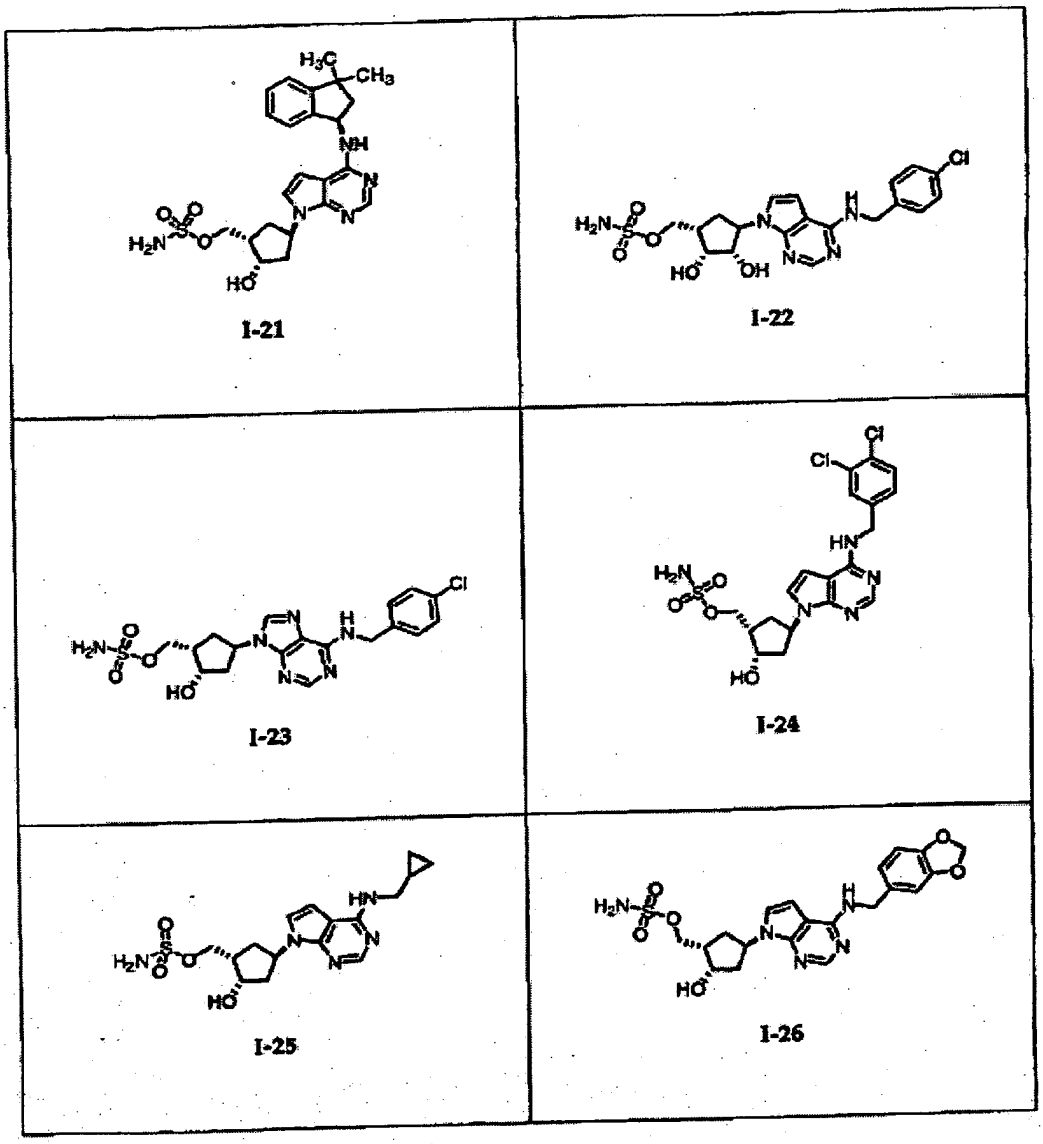
I-18

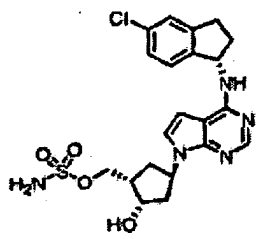


I-19

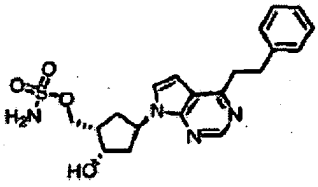


I-20

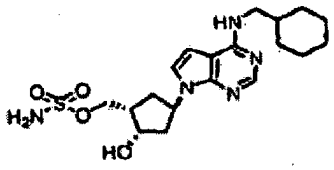

I-21
I-22
I-23
I-24
I-25
I-26



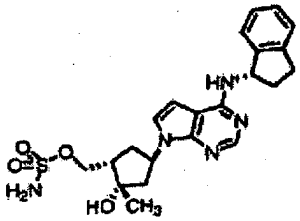
I-27



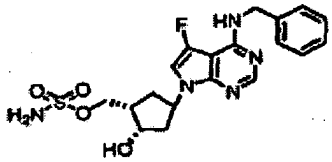
I-28



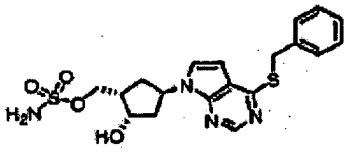
I-29



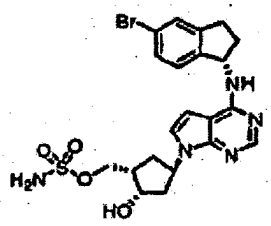
I-30



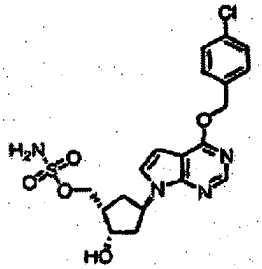
I-31



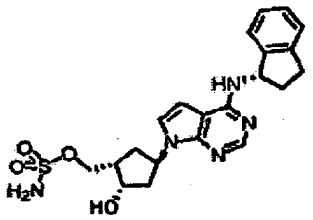
I-32



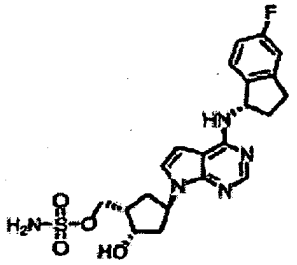
I-33



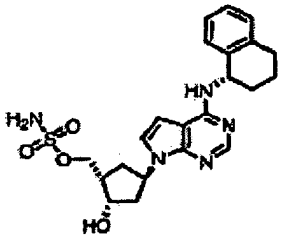
I-34



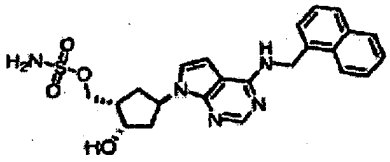
I-35



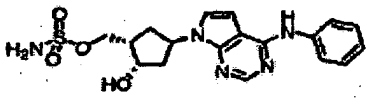
I-36



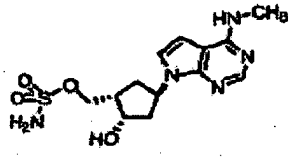
I-37



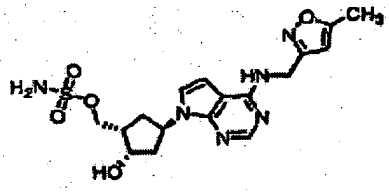
I-38



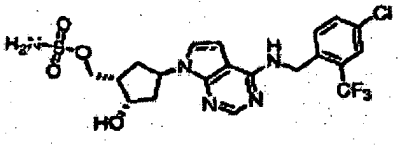
I-39



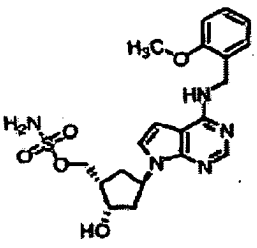
I-40



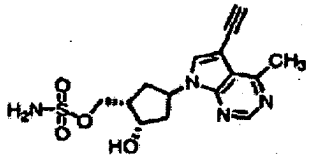
I-41



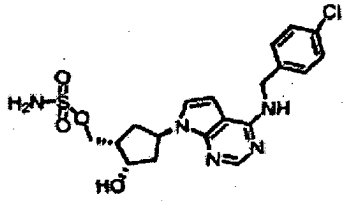
I-42



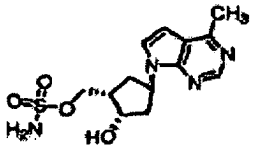
I-43



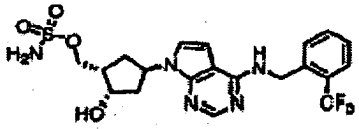
I-44



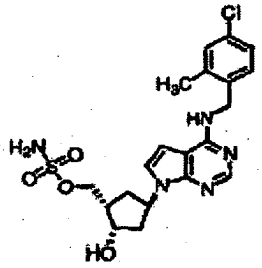
I-45



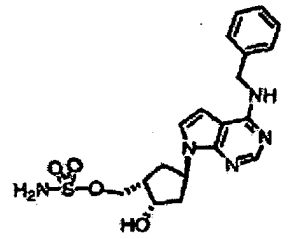
I-46



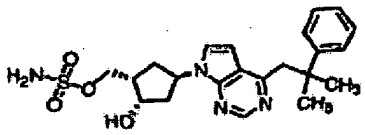
I-47



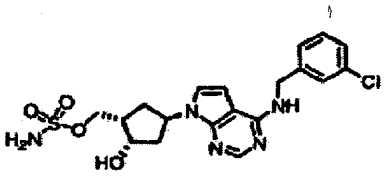
I-48



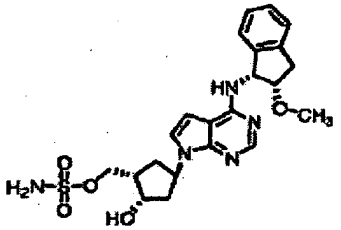
I-49



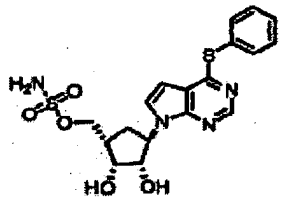
I-50



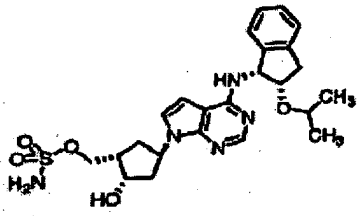
I-51



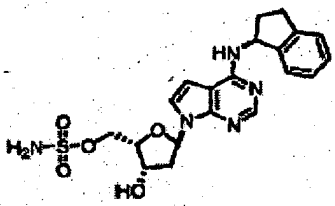
I-52



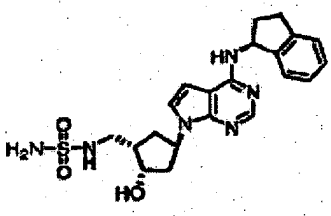
I-53



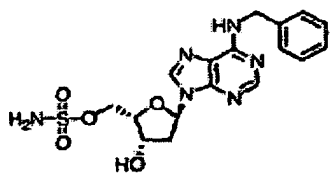
I-54



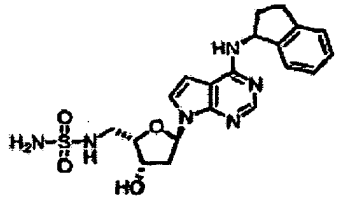
I-55



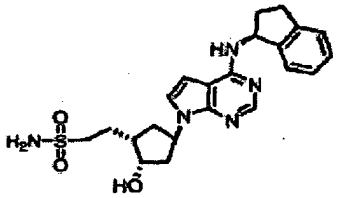
I-56



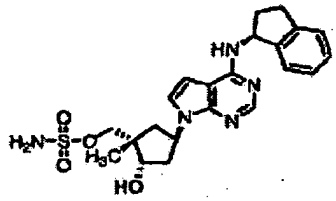
I-57



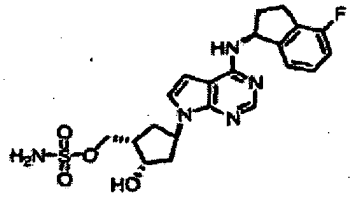
I-58



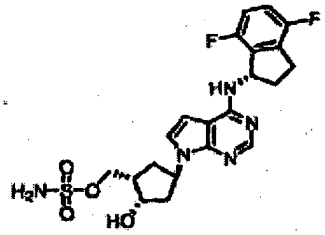
I-59



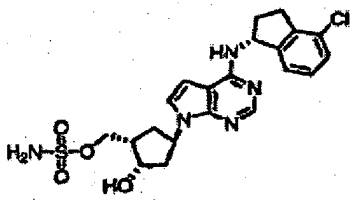
I-60



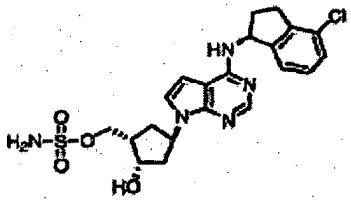
I-61



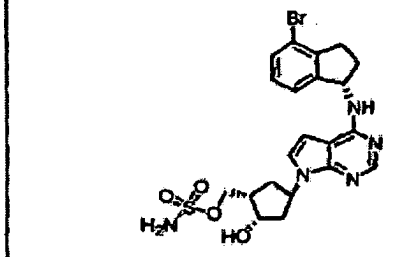
I-62



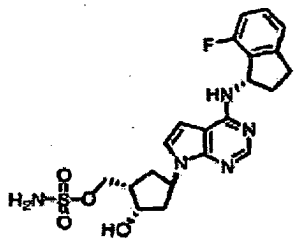
I-63



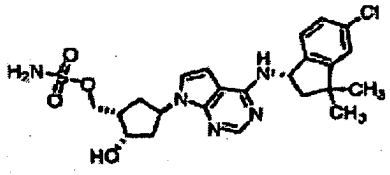
I-64



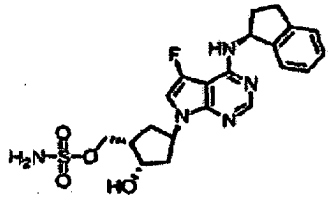
I-65



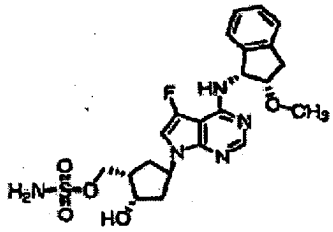
I-66



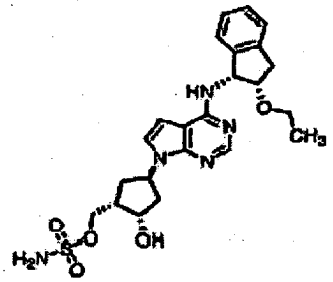
I-67



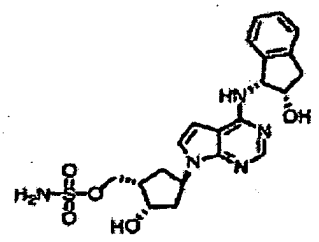
I-68



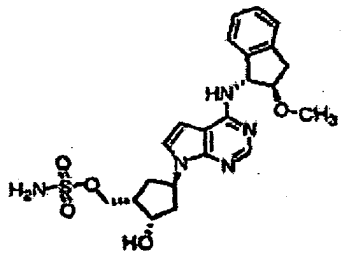
I-69



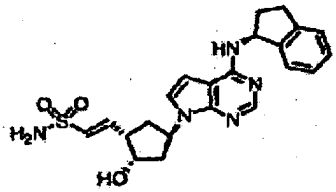
I-70



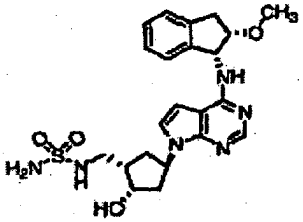
I-71



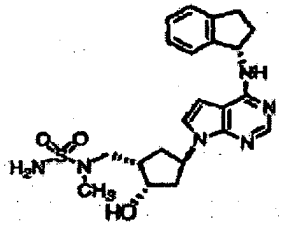
I-72



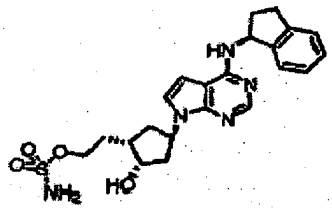
I-73



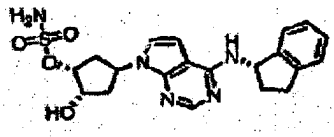
I-74



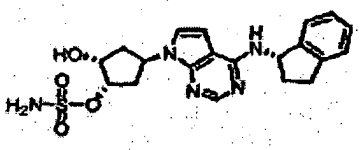
I-75



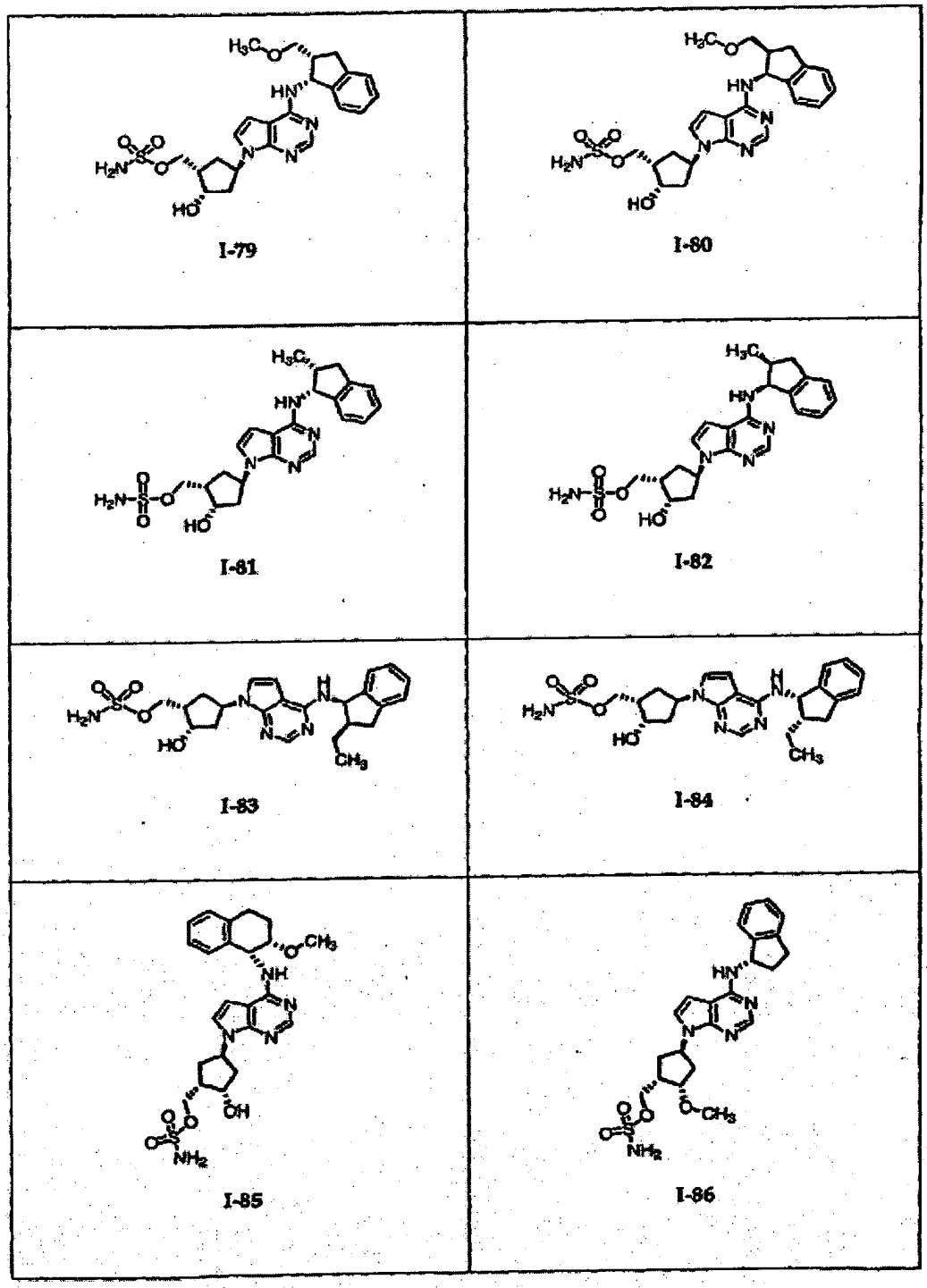
I-76



I-77



I-78



Os compostos na Tabela 1 acima podem também ser identificados pelos seguintes nomes químicos:

	Nome Químico
I-1	((1S,2S,4R)-4-[4-[(2-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato
I-2	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[2-(difluorometóxi)benzil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato

	Nome Químico
I-3	(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{metil[(1S)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-4	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1S)-1-feniletil] amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-5	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidróxi-2-metilciclopentil) metil sulfamato
I-6	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-7	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-8	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[4-(trifluorometil)benzil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d] pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-9	{(1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil} metil sulfamato
I-10	((1S,2S,4R)-4-{4-[benzil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-11	((1S,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil) metil sulfamato
I-12	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3,4-dihidro-2H-cromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-13	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-14	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-15	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-difluorobenzil)lamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-16	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,5-diclorobenzil)lamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-17	((1S,2S,3S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-18	[(1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-bhidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-19	((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,4-diclorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-20	((1R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il) metil sulfamato
I-21	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato

	Nome Químico
I-22	((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-23	((1S,2S,4R)-4-{6-[(4-clorobenzil)amino]-9H-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-24	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3,4-diclorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-25	((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-26	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2 -hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-27	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-28	{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil} metil sulfamato
I-29	((1S,2S,4R)-4-{4-[(ciclohexilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il]-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-30	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H -pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidróxi-2 -metilciclopentil)metilsulfamato
I-31	{(1S,2S,4R)-4-[4-(benzilamino)-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil} metil sulfamato
I-32	{(1S,2S,4R)-4-[4-(benzilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-33	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-34	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil)óxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-35	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-36	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-37	((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil) metil sulfamato
I-38	((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{4-[(1-naftilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil) metil sulfamato
I-39	[(1S,2S,4R)-4-(4-anilino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-40	{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil} metil sulfamato

	Nome Químico
I-41	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-42	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[4-cloro-2-(trifluorometil)benzil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-43	((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{4-[(2-metoxibenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil) metil sulfamato
I-44	[(1S,2S,4R)-4-(5-etinil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-45	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil)amino]-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-46	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-47	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[2-(trifluorometil)benzil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-48	((1S,2S,4R)-4-{4-[(4-cloro-2-metilbenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-49	{(1S,2S,4R)-4-[4-(benzilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil} metil sulfamato
I-50	{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(2-metil-2-fenilpropil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil} metil sulfamato
I-51	((1S,2S,4R)-4-{4-[(3-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-52	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-53	{(1S,2S,3S,4R)-2,3-dihidróxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil} metil sulfamato
I-54	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-isopropóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-55	((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il) metil sulfamato
I-56	N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]sulfamida
I-57	{(2S,3S,5R)-5-[6-(benzilamino)-9H-purin-9-il]-3 hidroxitetrahidrofuran-2-il} metil sulfamato
I-58	N-[((2S,3S,5R)-5-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-3- hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil]sulfamida
I-59	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-

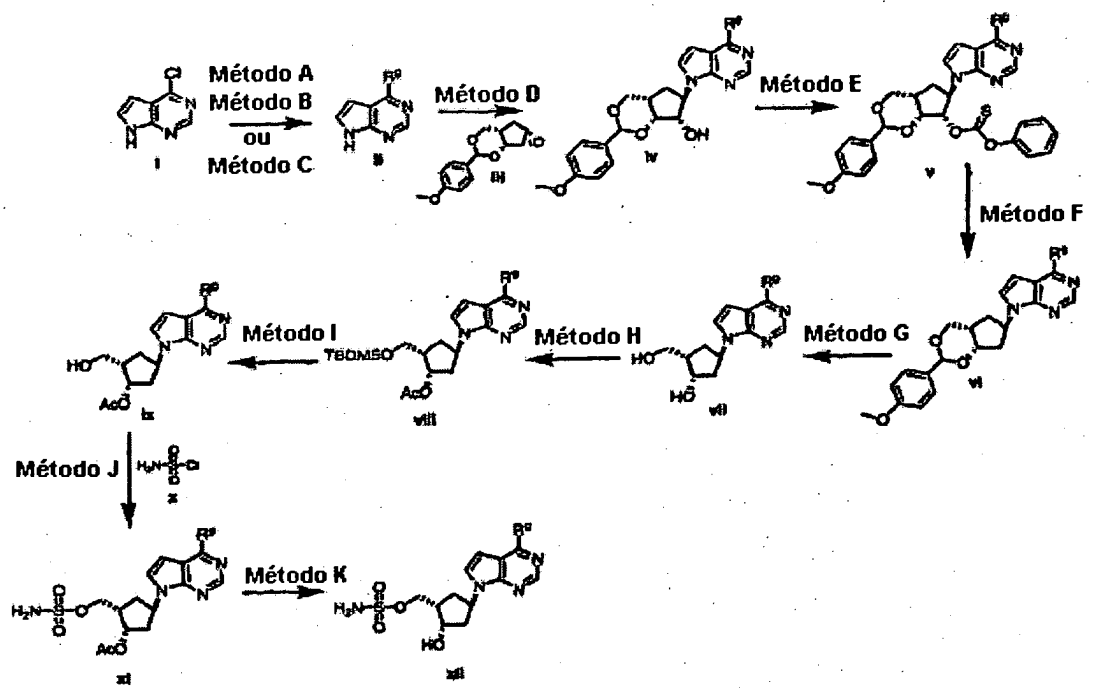
	Nome Químico
	pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etanossulfonamida
I-60	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3 -dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidróxi-1-metilciclopentil) metil sulfamato
I-61	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-62	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4,7-diflúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-63	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-64	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-65	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-66	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-7-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-67	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-68	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il}-2-hidroxiciclopentil) metil sulfamato
I-69	[(1S,2S,4R)-4-(5-flúor-4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-70	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2S)-2-etóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-71	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-72	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-73	(E)-2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilenossulfonamida
I-74	N-{[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metil}sulfamida
I-75	N-[((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]-N-metilsulfamida
I-76	2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil) etil sulfamato

	Nome Químico
I-77	(1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2- hidroxiciclopentil sulfamato
I-78	(1R,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil sulfamato
I-79	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-80	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1S,2S)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-81	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-82	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1S,2S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-83	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2R)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-84	[(1S,2S,4R)-4-(4-{[(1S,2S)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil] metil sulfamato
I-85	[(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil] metil sulfamato
I-86	((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-metoxiciclopentil) metil sulfamato

Metodologia Sintética Geral

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por um versado na técnica e/ou por referência aos esquemas mostrados abaixo e os exemplos sintéticos que seguem. Rotas sintéticas exemplares são mostradas nos Esquemas 1-10 abaixo, e nos exemplos.

Esquema 1: Rota geral para a síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila 4 substiuído



O Esquema 1 acima mostra uma rota geral para preparar compostos da fórmula (I), em que o Anel A possui a fórmula A-ii. Aqueles versados na técnica reconhecerão que os compostos da fórmula (I) em que o Anel A é outro que não A-ii podem ser preparados através da mesma rota geral, começando com materiais de partida apropriados a i.

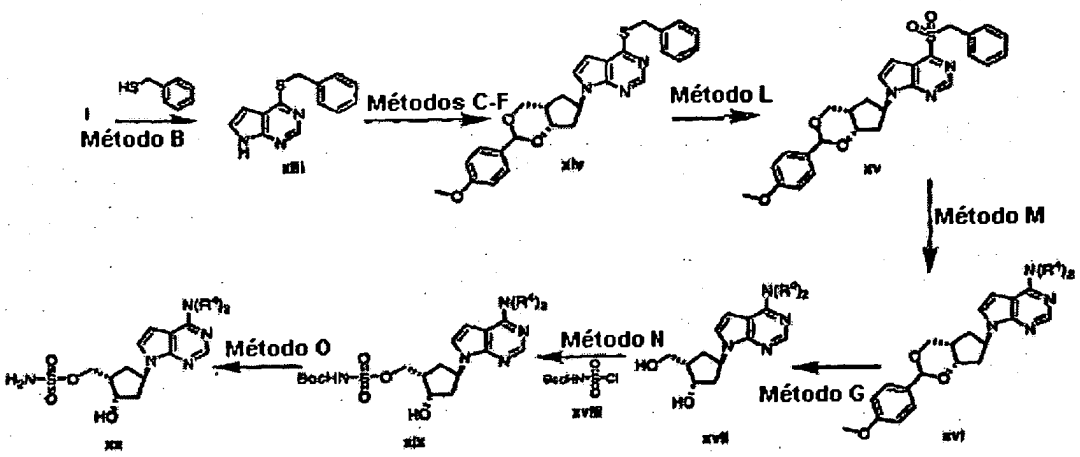
Métodos para a síntese de pirrolopirimidinas clorossubstituídas como a fórmula i são conhecidos (P. Reigan et al., Bioorg. Med Chem. Lett., 2004, 14, 5247-5250; J. Heterocyclic Chem., 1988, 25, 1633-1639). Como mostrado no Esquema 1, a conversão de compostos de fórmula i para pirrolopirimidinas substituídas é conseguida ao parear com as aminas ou mercaptanos apropriadamente substituídos (vide Pathak, A.K; Pathak, V.; Seitz, L.E.; Suling, W.J.; Reynolds, R.C., J. Med. Chem. 2004, 47, 273-276) a temperaturas elevadas em solventes próticos, tais como butanol ou isopropanol, usando uma base apropriada, tal como DIPEA ou Et_3N (Método A). Alternativamente, pirrolopirimidinas i podem ser pareadas com um álcool substituído apropriadamente em H_2O na presença de uma base, tal como KOH, em temperaturas de refluxo (Método B). Os compostos da fórmula i também podem ser tratados com reagentes de Grignard na presença de acetilacetonato férrico em THF (Método C) para fornecer pirrolopirimidinas carbono-substituídas. Os compostos iv são preparados a partir de ii negritos abrindo

epóxido iii com uma base adequada, tal como NaH, LiHMDS ou carbonato de césio a elevadas temperaturas em DMF (Método D).

Para a preparação de compostos de fórmula (I), em que R^c e R^d são cada um hidrogênio, a desoxigenação pode ser efetuada neste estágio. Portanto, a alquilação de compostos de fórmula iv para fornecer xantatos v é efetuada pelo tratamento com clorofeniltionocarbonato e uma base adequada, como DMAP, em DCM (Método E). Desoxigenação de compostos de fórmula v é alcançada pelo tratamento com uma fonte radical, tal como Bu_3SnH, e um radical iniciador, tal como AIBN, em refluxo de tolueno (Método F). Desproteção subseqüente com um ácido aquoso, tal como AcOH (Método G), fornece compostos de fórmula vii.

O álcool primário dos dióis de fórmula vii é seletivamente protegido, por exemplo, com um silil volumoso protegendo o grupo como TBMDS. Tratamento subseqüente com anidrido acético permite a proteção dos álcoois da fórmula viii (Método H). A falta de proteção seletiva do álcool primário usando um reagente de flúor, tal como fluoreto de piridina, em um solvente básico, como piridina, fornece compostos de fórmula ix (Método I). Tratamento adicional com clorossulfonamida x recentemente preparada permite os penúltimos sulfamatos xi (Método J). A remoção do acetato através de tratamento com uma base, como amônia, em MeOH de acordo com o Método K fornece compostos da fórmula xii.

Esquema 2: Rota alternativa para a síntese de sufamatos de ({1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila 4-N-substituídos

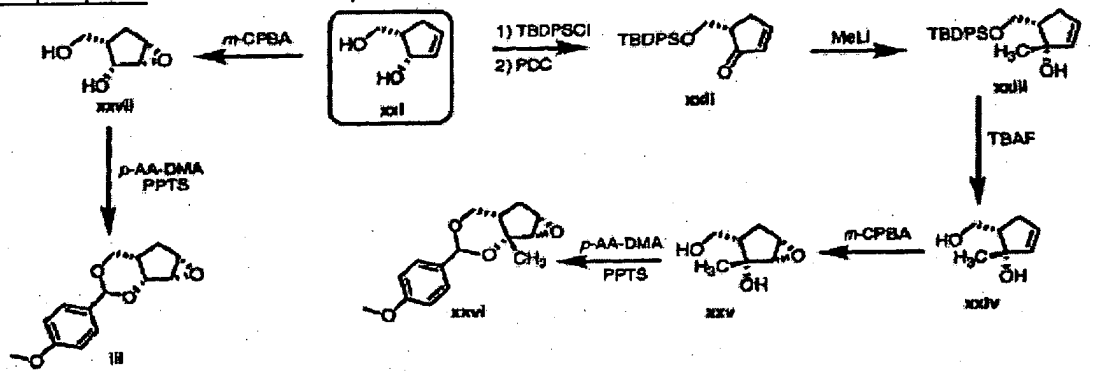


Os compostos da fórmula (I), em que R^9 é $N(R^4)_2$ podem ser preparados através de um procedimento alternativo no qual em um intermediário de estágio mais tardio incorporando um grupo que sai tal qual uma sulfona é diretamente deslocado por uma amina substituída. Como mostrado no Esquema 2, o tratamento de compostos da fórmula i com benzilmercaptano sob condições descritas no Método B fornece pirrolopirimidinas benzilsulfanila da fórmula xiii. Tratamento subseqüente com as condições enumeradas nos Métodos D-F permite a formação dos compostos da fórmula xiv. Os compostos xiv são submetidos à reação com um agente oxidante, como m-CPBA, em DCM na presença de uma base, como bicarbonato de sódio, para fornecer as sulfonas da fórmula xv (Método L).

Os compostos da fórmula xvi são então sintetizados por tratamento de xv com uma amina substituída apropriada usando uma base, tal como DIPEA, em um solvente prótico de alta ebulição, como EtOH, a temperaturas elevadas (Método M) similar a procedimentos de literatura (Lin, X.; Robins, M.J., Organic Lett. 2000, 2, 3497-3499). A remoção do grupo protetor é realizada de maneira análoga àquela ilustrada no Esquema 1, usando o procedimento descrito no Método G, para fornecer dióis da fórmula xvii. Métodos para a síntese de clorossulfonilcarbamato de terc-butila xviii são conhecidos (Hirayama et al., Biorg, Med. Chem., 2002, 10, 1509-1523) e seu reagente reage seletivamente com o álcool primário usando uma base inibi-

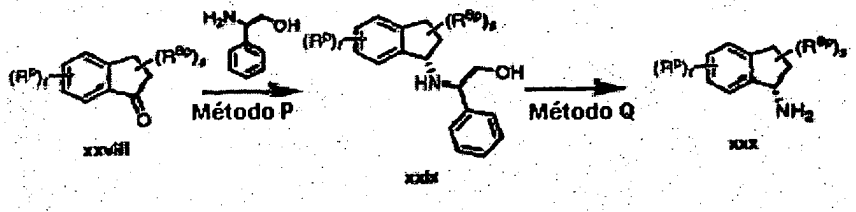
dora, como 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina, em um solvente, como AcCN, para fornecer os sulfamatos Boc da fórmula xix (Método N). A falta de proteção TFA de acordo com o Método O leva aos compostos da fórmula xx. A conversão de compostos xv a xvi tem a vantagem potencial de ser moldada para síntese de biblioteca da fase de solução.

Esquema 3: Síntese de epóxidos substituídos



Métodos para a síntese do de alqueno diol intermediário xxi são conhecidos (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids, 2002, 21, 65-72). Sob tratamento com m-CPBA, diol xxi é convertido a epóxi diol xxvii. A subseqüente proteção do diol usando p-anisaldeído dimetil acetal fornece o epóxido iii. Alternativamente, a proteção TBDPS do álcool primário de xxi seguido pela oxidação PDC dá a cetona αβ-insaturada xxii. A adição de MeLi à cetona em Et2O fornece o álcool terciário xxiii, e o tratamento com TBAF em THF fornece o diol xxiv. A epoxidação e a proteção diol permitem a formação do epóxido substituído protegido xxvi.

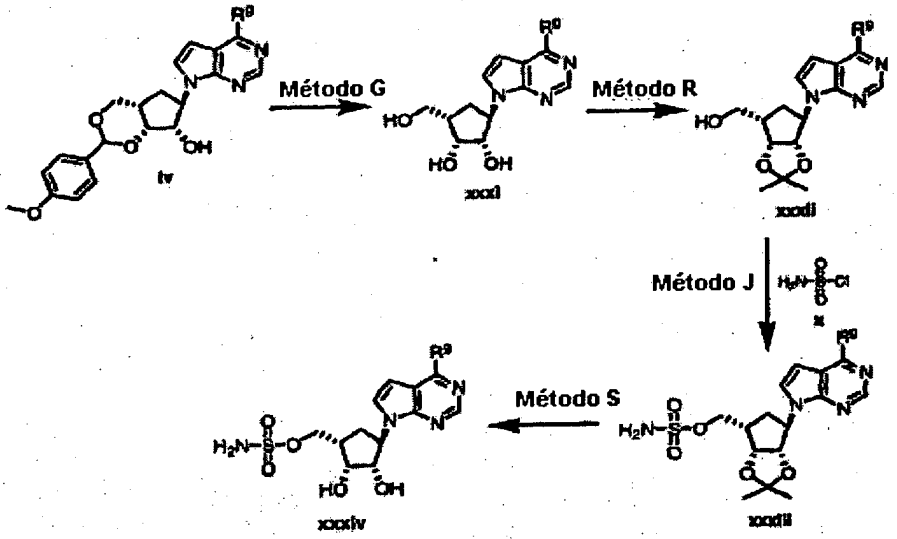
Esquema 4: Rota geral para a síntese de aminoindans substituídos



As aminoindans usadas para a preparação de compostos 4-aminoindanila da fórmula xxx são comercialmente disponibilizadas, ou podem ser preparadas através de métodos da literatura realçada no Esquema 4. Indanonas apropriadamente substituídas da fórmula xxviii são tratadas com (R)-2-amino-2-feniletanol para fornecer a imina intermediária desejada. Reação subseqüente com um agente redutor apropriado, tal como borohi-

dreto de sódio na presença de AcOH, fornece amino álcoois da fórmula xxix (Método P). Tratamento com tetraacetato de chumbo, seguido por refluxo em HCl, fornece aminoindans da fórmula xxx (Método Q). Um versado na técnica reconhecerá que o uso de (S)-2-amino-2-feniletanol no Método P pode ser usado para suportar o enanciômero oposto do indan xxx.

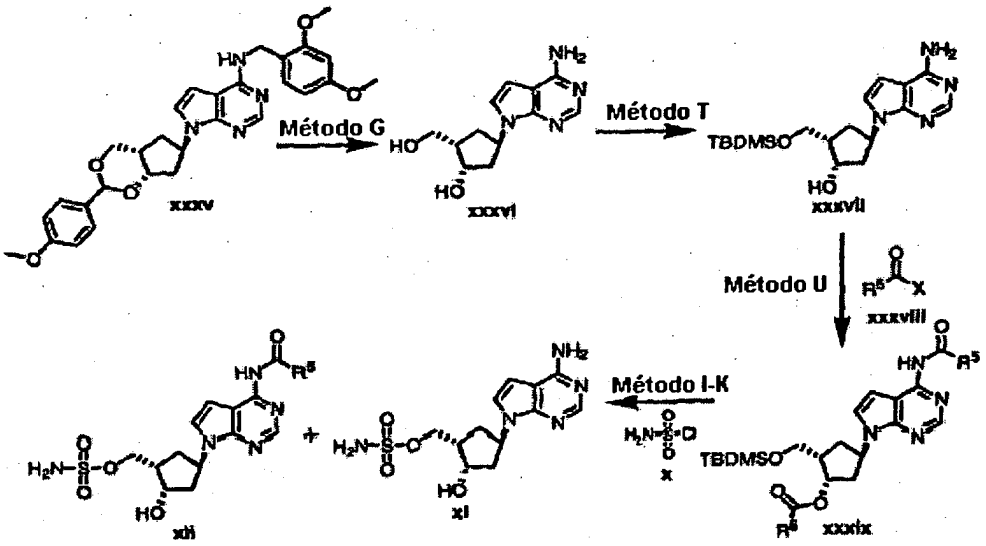
Esquema 5: Rota geral para a síntese de sufamatos de ((1S,2S,4R)-2,3-hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il} ciclopentil) metila 4-substituídos



Os compostos de fórmula (I), em que R^c é $-OR^5$ podem ser preparados como descrito no Esquema 5. Assim, os compostos de fórmula iv, como preparado no Esquema 1, são diretamente convertidos a tri6is de fórmula xxxi (Método G). A proteção dos dois álcoois secundários com 2,2-dimetoxipropano e um catalisador ácido, como monohidrato de p-TSA, em acetona proporcionam isopropilidenos xxxii (Método R). Adicionalmente reações com clorossulfonamida x pelo Método J, como descrito no Esquema 1, permite a formação de sulfamatos da fórmula xxxiii. A remoção de isopropilideno usando um ácido, como TFA, na presença de água fornece compostos da fórmula xxxiv (II-C), de acordo com o Método S. Alternativamente, triol xxxi pode ser seletivamente sulfamoilado na hidroxila primária e desprotegido como descrito no Esquema 2, Métodos N-O para fornecer os compostos da fórmula xxxiv.

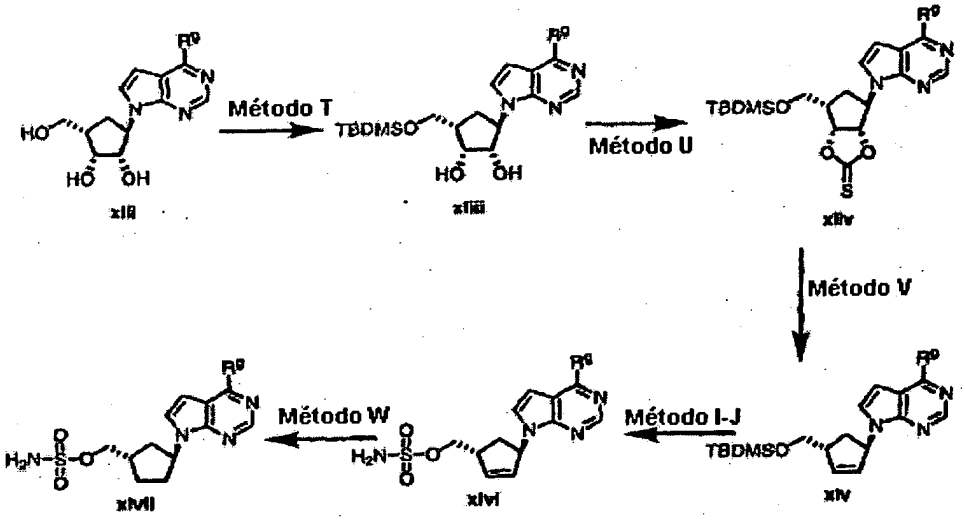
Esquema 6: Rota geral para a síntese de sufamatos de ((1S,2S,4R)-2-

hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil) metila 4-amino e 4-acilamino substituídos



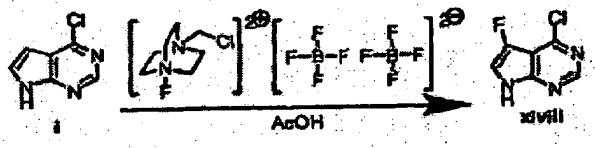
Os compostos da fórmula xxxv são preparados através dos métodos descritos no Esquema 1. O tratamento das benzilaminas xxxv com um ácido aquoso, tal como AcOH, porporciona aminas xxxvi (Método G). A proteção seletiva do álcool primário usando TBDMSC1e uma base apropriada, como imidazol, em DMF fornece compostos da fórmula xxxvii (Método T). Bis-acilação é afetada pelo tratamento com um reagente acilante apropriadamente substituído da fórmula xxxviii (X = Cl, OH, -OC(O)R^5) e uma base apropriada, tal como piridina, para porporcionar compostos da fórmula xxxix (Método U). Expor os compostos xxxix às condições descritas nos Métodos I-K proporciona tanto análogos x1 completamente desprotegidos quanto amidas xli.

Esquema 7: Rota geral para a síntese de sufamatos de ((1S,2S,4R)-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il} ciclopentil)metila 4-substituídos



Os compostos da fórmula (I) em que R^a e R^c juntos formam uma ligação e compostos da fórmula (I) em que R^a e R^d são hidrogênio, podem ser preparados como descrito no Esquema 7. Os tri6is da fórmula xlii são preparados seguindo o procedimento do Esquema 5. O álcool primário é seletivamente protegido para fornecer os dióis da fórmula xliii (Método T), que são, então, alquilados pelo 1,1'-tiocarbonildiimidazol em um solvente adequado, tal como DMF, para fornecer dioxol-tionas xliv (Método U). O tratamento com 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina em um solvente apropriado, como THF, proporciona alquenos de fórmula xlv (Método V), que são expostos às condições descritas nos Métodos I-J para proporcionar sulfamatos xlvi. A hidrogenação em atmosfera de hidrogênio na presença de um catalisador, comc paládio sobre carbono, em EtOAc fornece sulfamatos saturados de fórmula xlvii (Método W).

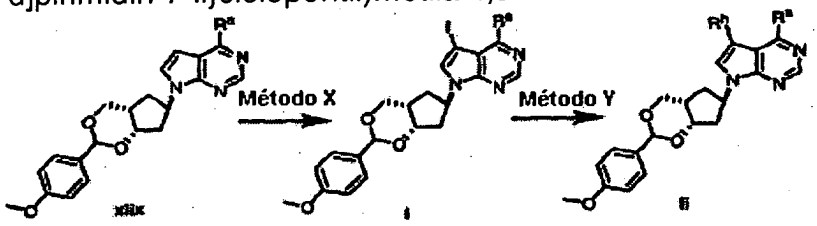
Esquema 8: Síntese de 5-flúor-pirrol [2,3-d] pirimidinas



Os compostos da fórmula (I), em que R^k é outro que não hidrogênio são preparados como descrito nos Esquemas 8-9. A conversão de i para flúor cloro pirrolopirimidina xlvii é afetada pelo tratamento como Selectfluor® (1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)) e AcOH em AcCN. O composto xlviii é então substituído por substituintes apropriados, de acordo

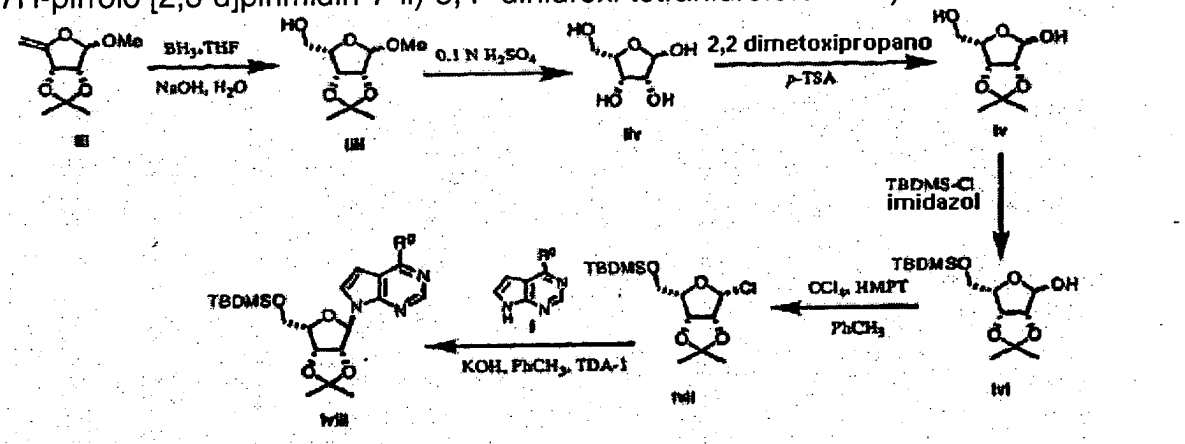
com Métodos A-C e prosseguem para compostos da fórmula (I), de acordo com o Esquema 1.

Esquema 9: Rota alternativa de sufamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila 4,5-dissubstituídos



Os compostos da fórmula xlix são preparados como mostrado no Esquema 1, e são convertidos a iodeto 1 através de tratamento com NIS (Método X). Iodeto 1 pode ser convertido a compostos de fórmula 1i usando uma variedade de condições de pareamento catalisadas por paládio, tais como pareamento de Sonagashira (CuI, $PdCl_2(PPh_3)_2$, DIPEA, R'C=CH, Método Y). Seguindo os métodos mostrados no Esquema 1, compostos da fórmula 1i são convertidos a compostos finais da fórmula (I).

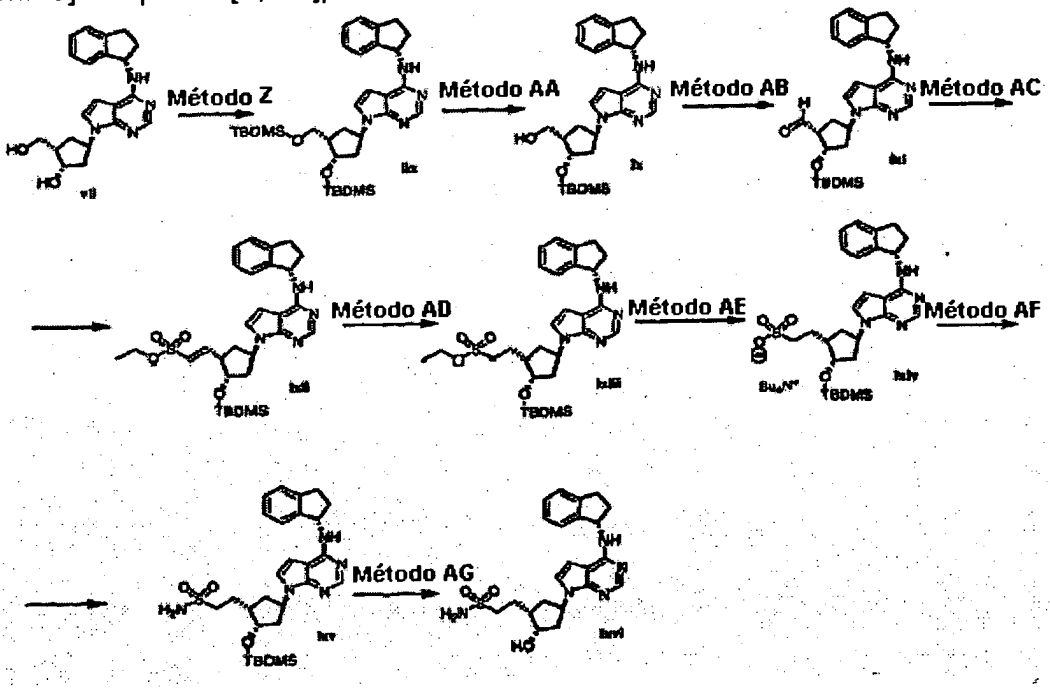
Esquema 10: Síntese de sufamatos de ((2S,3S,4R,5R)-5-(4-alquilamino)-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-7-il)-3,4 -dihidróxi-tetrahidrofuran-2-il)metila



Os compostos da fórmula (I) em que Y é –O- podem ser preparados a partir de compostos lviii. A síntese de compostos da fórmula lviii é relatada na literatura (Ugarkar, B.G.; Castellino, A.J.; DaRe, J.S.; Ramirez-Weinhouse, M.; Kopcho, J.J.; Rosengren, S.; Erion, M.D., J. Med. Chem., 2003, 46, 4750-4760) e está descrito no Esquema 10. Métodos para a conversão de D-ribose a lii são conhecidos (Inokawa, S.; Kitagawa, H; Seo, K; Yoshida, H.; Ogata, T., Carbohydr. Hydr. Res., 1973, 30, 127-132). Hidrobo-

ração-oxidação usando complexo borano-THF proporciona liii, que é globalmente desprotegido usando ácido sulfúrico. Tetraol liv é protegido usando 2,2-dimetoxipropano e proteção subseqüente do álcool primário usando TBDMS-Cl dá álcool lvi. A clorinação seletiva usando CCl_4 e HMPT em tolueno forma o enanciômero único lvii. A glicolisação usando compostos da fórmula i dá intermediários da fórmula lviii, que podem ser mais elaborados como descrito nos Esquemas 1, 2 e 6 acima.

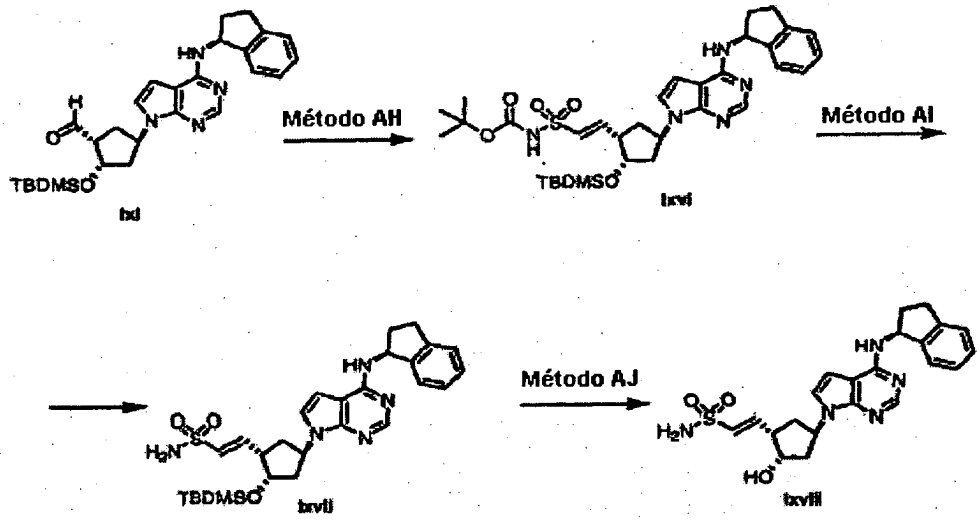
Esquema 11: Síntese de 2-((1S,2S,4R)-4-4-[(1S)-2,3- dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-2-hidroxiciclopentil)etanossulfonamida



Os compostos da fórmula (I) em que X é CH_2 podem ser preparados a partir de compostos vii. Como mostrado no Esquema 11, diol vii é protegido como bis-TBDMS éter lix usando base adequada de TBDMS-Cl, como trietilamina, e 4-DMAP (Método Z). A desproteção seletiva do grupo TBDMS primáriopara lx é afetada usando ácido acético aquoso em temperatura elevada (Método AA). O aldeído lxi é obtido por oxidação do álcool lx usando TPAP e um oxidante adequado, como NMO (método AB). O tratamento do álcool lx com etil éster de ácido (dietoxifosforil)-metanossulfônico e n-BuLi (Método AC) fornece alqueno lxii, que é, por sua vez, reduzido a sulfonil éster lxiii usando um agente redutor adequado, tal como borohidreto de sódio em etanol (Método AD). A hidrólise do éster original usando TBAI sob

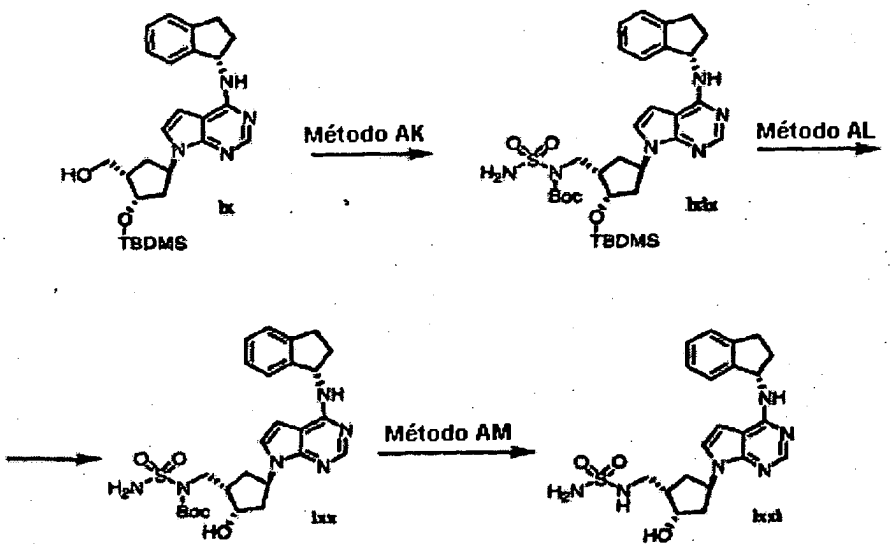
condições de microondas (Método AE) produz ácido sulfônico lxiv, que é transformado em sulfonamida protegida lxv via cloreto de sulfonila intermediário (usando cloreto de tionila e amônia em dioxano, Método AF). A desproteção de TBDMS usando um reagente adequado, tal como TBAF em THF (Método AG) proporciona sulfonamida lxvi.

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



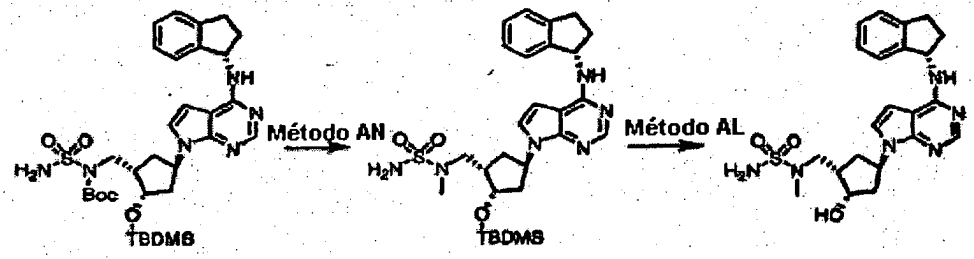
Os compostos da fórmula (I) em que X é –CH= podem ser preparados a partir de compostos lxi. Como mostrado no Esquema 12, carbamato de terc-butil{[(difenilfosfonil)metil]sulfonil} é tratado com n-BuLi e o reagente formado é misturado com aldeído lxi (Método AH) para produzir vinil sulfonamida protegida lxvi. O grupo Boc é desprotegido usando um ácido de Lewis adequado, tal como $ZnNr_2$ (Método AI) para produzir lxvii. A desproteção final de um grupo TBDMS é realizada usando um reagente adequado, como TBAF em THF (Método AJ) para produzir lxviii.

Esquema 13: Rota geral para sulfamidas de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-ciclopentil)metil 4-substituídas



Os compostos da fórmula (I) em que X é NH podem ser preparados a partir de compostos Ix. Como mostrado no Esquema 13, o álcool Ix é tratado com N-Boc-sulfonamida sob condições de Mitsunobu, como trifenilfosfina e DEAD em acetato de etila sob temperatura elevada para produzir sulfamida protegida Ixix (Método AK). O grupo TBDMS é desprotegido usando um ácido adequado, tal como HCl aquoso (Método AL) para produzir Ixx. A desproteção final de um grupo Boc é realizada usando um reagente adequado, tal como TFA em cloreto de metileno (Método AM) para produzir Ixxi.

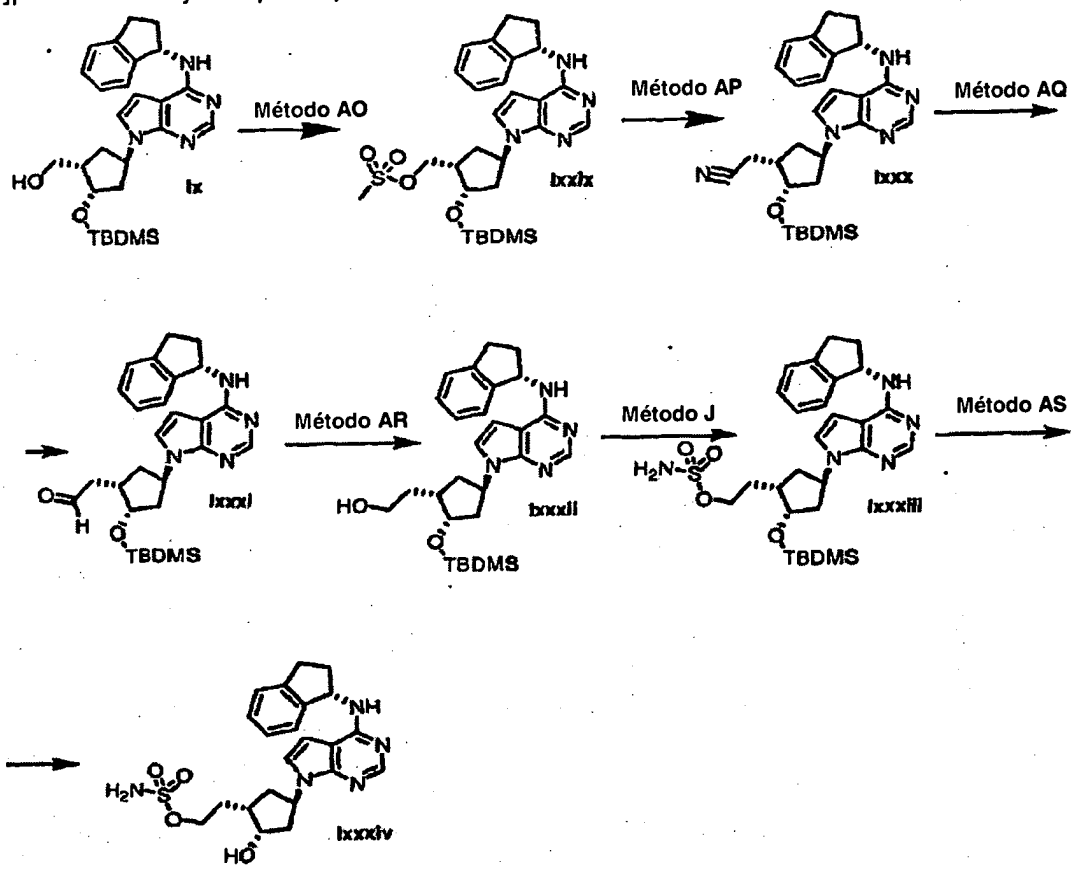
Esquema 14: Rota geral para sulfamidas de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentil)metil N-metil 4-substituídas



Os compostos da fórmula (I) em que X é $-N(CH_3)-$ podem ser preparados a partir de compostos Ixix. Como mostrado no Esquema 14, sulfamida Ixix é reduzida com um agente adequado, como $LiA1H_4$ em THF sob temperatura elevada para produzir N-metil sulfamida Ixxii protegida (Método AN). O grupo TBDMS é desprotegido usando um ácido adequado, tal como HCl aquoso (Método AL) para produzir Ixxiii.

Esquema 15: Síntese de metanossulonato de ((1S,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-

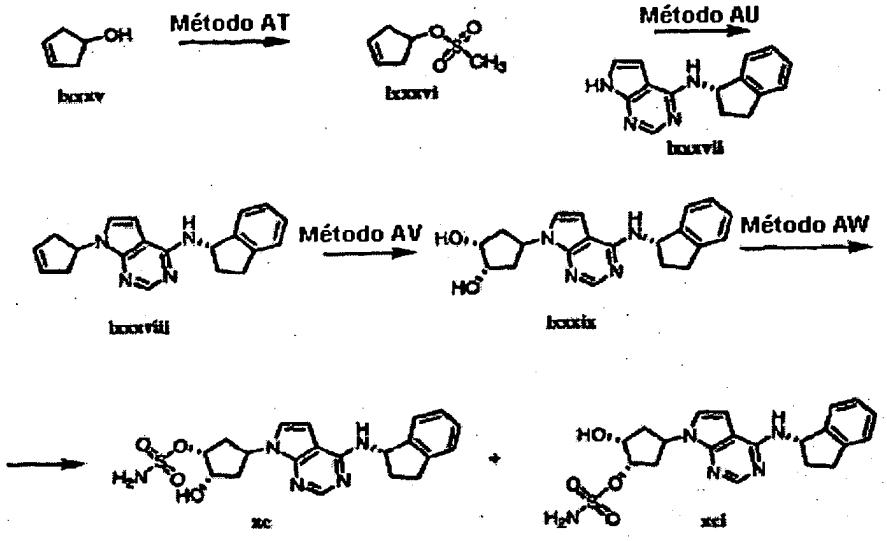
d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila



Os compostos da fórmula (I) em que X é O e m = 2 podem ser preparados a partir dos compostos Ix. Como mostrado no Esquema 15, álcool Ix é transformado em um grupo de saída adequado, tal como mesilato lxxix, usando cloreto de metanossulfonila e uma base apropriada, tal como trietilamina em DCM, (Método AO). O mesilato formado é deslocado com um grupo nitrila usando um nucleófilo adequado, tal como cianeto de sódio em DMSO sob temperatura elevada (Método AP) para produzir nitrila lxxx, que é reduzida a aldeído lxxxi usando um agente redutor adequado, tal como DIBAL em DCM (Método AQ). Redução adicional de lxxxi usando um reagente adequado, como tetrahidroborato de sódio em metanol produz álcool lxxxii (Método AR). Tratamento de lxxxii com um reagente de sulfamatação, como clorossulfonamida em acetonitrila na presença de uma base apropriada, tal como trietilamina produz sulfamato protegido lxxxiii (Método J). A remoção de TBDMS por tratamento com um ácido, como piridina HF, em piridina/THF de acordo com o Método AS proporciona compostos da fórmula lxxxiv.

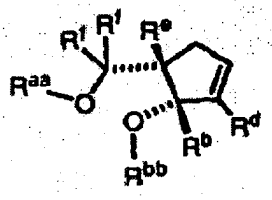
Esquema 16: Síntese de mistura diastereoisomérica de sulfamato de

(1S,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil e sulfamato de (1S,2S,4S)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil



Os compostos da fórmula (I) em que X é O e m = 0 podem ser preparados a partir de 3-ciclopenteno-1-ol (lxxxv). Como mostrado no Esquema 16, o álcool lxxxv é ativado por transformação para um grupo de saída adequado, tal como mesilato lxxxvi usando cloreto de metanossulfonila e uma base apropriada, tal como piridina e DMAP em DCM (Método AT). Tratamento de mesilato lxxxvi com base lxxxvii na presença de carbonato de césio em DMF sob temperatura elevada (Método AU) produz lxxxviii. Tratamento de alqueno lxxxviii com um agente de dihidroxilação quiral apropriado, Tal como AD-mix-α (Sigma-Aldrich) em álcool terc-butílico (método AV) produz diol 1xxxix, que sob sulfamação com clorossulfonamida como descrito no Método J proporciona uma mistura diastereoisomérica de sulfamatos xc e xci (Método AW).

A invenção também fornece intermediários sintéticos úteis para a preparação dos compostos da fórmula (I). Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de fórmula (IX):



(IX)

em que:

configurações estereoquímicas ilustradas indicam estereoquímica absoluta;

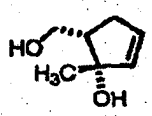
R^b é flúor, C_{1-4} alifático ou fluoroalifático$_{1-4}$;

R^{aa} e R^{bb} são, cada um, independentemente hidrogênio ou grupo protetor hidroxila, ou R^{aa} e R^{bb} formam juntos um grupo protetor diol cíclico; e

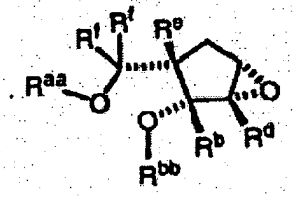
as variáveis R^d, R^e e R^f possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

Como usado aqui, o termo "grupo protetor hidroxila" refere-se a um grupo químico que i) reage com um grupo funcional hidroxila de um substrato para formar um substrato protegido; ii) é estável sob condições de reação às quais o substrato protetor será exposto; e iii) é removível de um substrato protegido para liberar o grupo funcional hidroxila sob condições que são compatíveis com outra funcionalidade presente no substrato. Os grupos hidroxila de 1,2- e 1,3-dióis podem ser individualmente protegidos ou podem ser protegidos juntamente com um grupo protetor diol cíclico. Exemplos de grupos protetores hidroxila adequados e grupos protetores diol podem ser encontrados em T.W. Greene e P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley & Sons Inc., NY (1999).

Em uma modalidade particular, o composto de fórmula (VIII) é representado pela fórmula:



A invenção também fornece um composto de fórmula (X):



(X)

em que:

configurações estereoquímicas ilustradas indicam estereoquímica absoluta;

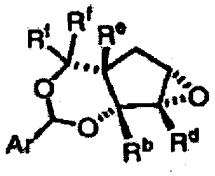
R^{aa} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; e

R^{bb} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; ou

R^{aa} e R^{bb} formam juntos um grupo protetor diol cíclico; e

as variáveis R^b, R^d, R^e e R^f possuem os valores e valores preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

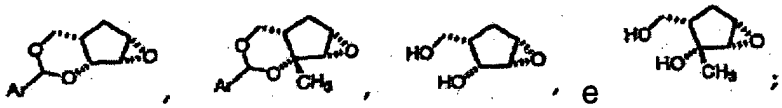
Em uma modalidade, o composto da fórmula (X) é caracterizado pela fórmula (Xa):



(Xa)

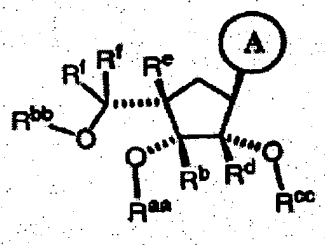
em que Ar é um grupo arila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, Ar é um grupo fenila opcionalmente substituído. Em certas modalidades, Ar é para-metóxi-fenila.

Em certas modalidades em particular, o composto de fórmula (Xa) é selecionado a partir do grupo que consiste em:

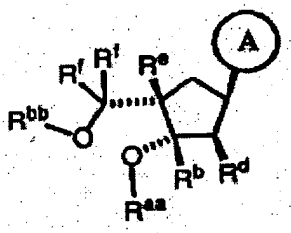


em que Ar é como descrito acima para a fórmula (Xa).

A invenção também fornece um composto de fórmula (XI) ou fórmula (XII):



(XI)



(XII)

em que:

configurações estereoquímicas ilustradas indicam estereoquímica absoluta;

R^{aa} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; e

R^{bb} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila;

R^{cc} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; ou

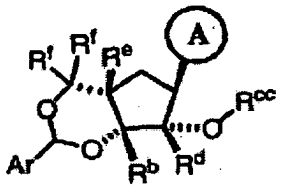
R^{aa} e R^{bb} formam juntos um grupo protetor diol cíclico; ou

R^{aa} e R^{cc} formam juntos um grupo protetor diol cíclico; e

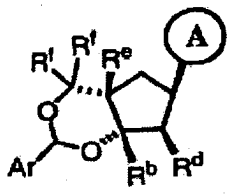
Anel A e as variáveis R^b, R^d, R^e e R^f possuem os valores e valo-

res preferenciais descritos acima para a fórmula (I).

Em algumas modalidades, o composto é caracterizado pela fórmula (XIa) ou (XIIa)

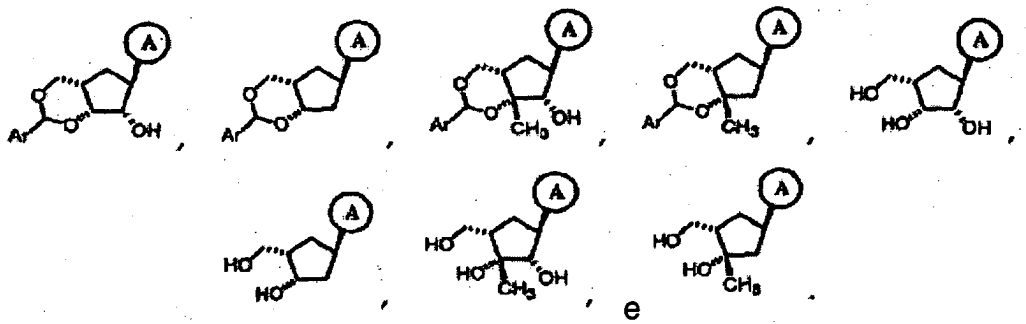


(XIa)



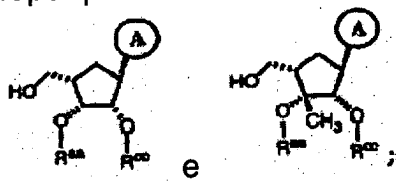
(XIIa).

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:



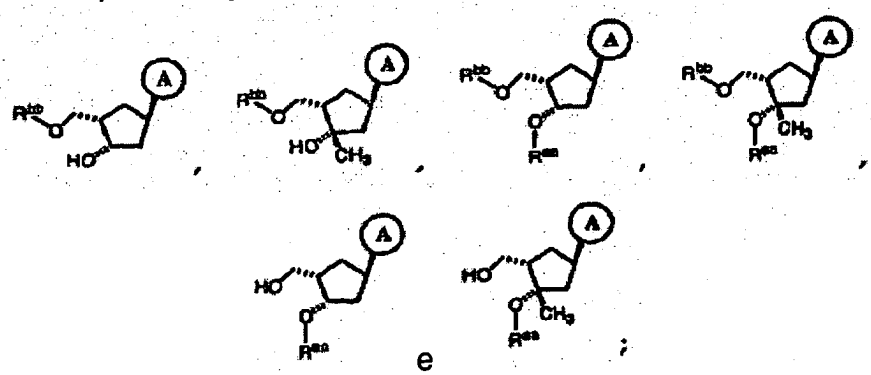
e

Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que R^{aa} e R^{bb} são, cada um, independentemente, um grupo protetor hidroxila; ou R^{aa} e R^{cc} formam juntos um grupo protetor diol cíclico.

Em certas modalidades, a invenção refere-se a um composto selecionado a partir do grupo que consiste em:



em que

R^{aa} e R^{bb} são, cada um, independentemente, um grupo protetor hidroxila. Em algumas modalidades, R^{aa} e R^{bb} são selecionados de forma a permitir proteção e desproteção seletiva. Em certas modalidades, R^{aa} é um grupo protetor acila e R^{bb} é um grupo protetor silila. Em uma modalidade em particular, R^{aa} é acetila ou acetila substituída, e R^{bb} é terc-butil-dimetilsilila ou terc-butildifenilsilila.

Usos de Compostos da Invenção

Os compostos desta invenção são úteis inibidores da atividade de enzimas E1. Em particular, os compostos são designados para serem inibidores de NAE, UAE e/ou SAE. Inibidores devem incluir compostos que reduzem os efeitos promotores de enzimas E1 em conjugação ubl para proteínas alvo (por exemplo, redução de ubiquitinação, dilatação NED, sumoilação), reduzem sinalização intracelular mediada pela conjugação de ubl e/ou reduzem proteólise mediada por conjugação ubl (por exemplo, inibição de ubiquitinação e proteose dependente de culina (por exemplo, o caminho ubiquitina-proteassoma)). Assim, os compostos desta invenção podem ser pesquisados por sua capacidade de inibir a enzima E1 in vitro ou in vivo, ou em células ou modelos animais de acordo com métodos fornecidos em mais detalhes aqui, ou métodos conhecidos na área. Os compostos podem ser pesquisados por sua capacidade de ligarem-se a ou mediarem a atividade de enzima E1 diretamente. Alternativamente, a atividade de compostos pode ser pesquisada através de pesquisas celulares indiretas, ou pesquisas de efeitos a jusante de ativação de E1 para avaliar a inibição de efeitos a jusante de inibição de E1 (por exemplo, inibição de ubiquitinação e proteólise dependente de culina). Por exemplo, a atividade pode ser avaliada por detecção de substratos conjugados por ubl (por exemplo, E2s conjugadas por ubl, culinas que sofreram dilatação NED, substratos ubiquitinados, substratos sumoilados); detecção de estabilização de substrato de proteína a jusante (por exemplo, estabilização de p27, estabilização de IκB); detecção de inibição de atividade UPP; detecção de efeitos a jusante de inibição de proteínas E1 e estabilização de substrato (por exemplo, relatórios de teste, por exemplo, relatórios de teste de NFκB, relatórios de teste de p27). Pesquisas para

avaliar atividades são descritas abaixo na seção Experimental e/ou são conhecidas na área.

Uma modalidade da invenção refere-se à composição compreendendo um composto desta invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Será valorizado que os compostos desta invenção possam ser derivados em grupos funcionais para fornecer derivados pró-fármacos que são capazes de fazer a conversão inversa para os compostos parentais in vivo. Exemplos de tais pró-fármacos incluem os derivados de éster fisiológicamente aceitáveis e metabolicamente lábeis, tais como metoximetil ésteres, metiltiometil ésteres ou pivaloiloximetil ésteres derivados de um grupo hidroxila do composto ou uma porção de anéis carbamoila derivada de um grupo amino do composto. Adicionalmente, quaisquer equivalentes fisiologicamente aceitáveis dos presentes compostos, similares a ésteres ou carbamatos metabolicamente lábeis, que são capazes de produzir os compostos parentais descritos aqui in vivo estão dentro do escopo desta invenção.

Se sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da invenção forem utilizados nestas composições, os sais preferencialmente são derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. Para revisões sobre sais adequados, vide, por exemplo, Berge et al., J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) e Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Exemplos não limitantes de sais de adição de ácido adequados incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benzeno, bissulfato, butirato, citrato, canforato, sulfonato de cânfora, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodato, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

Sais de adição de base adequados incluem, sem limitação, sais

de amônio, sais de metal álcali, tais como sais de sódio e potássio, sais de metais terrosos alcalinos, como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, como sais de diciclohexilamina, N-metil- D-glucamina e sais com aminoácidos como arginina, lisina e assim por diante.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um sal de adição de ácido do composto de fórmula I formado por protonização de uma porção básica na molécula. Em tais modalidades, a invenção refere-se a um sal de cloridrato de um composto de fórmula I.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um sal de adição de base de um composto de fórmula I formado por desprotonização da porção sulfamato (X = O), da porção sulfamida (X = NH) ou da porção sulfonamida (X = CH_2), como aplicável. Em algumas destas modalidades, a invenção refere-se a um sal de sódio ou potássio de um composto de fórmula I.

Também, grupos que contêm nitrogênio básicos podem ser quaternizados como tais agentes como baixos haletos de alquila, tal como cloreto, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfatos de dialquila, como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila, e diamila, haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos decila, laurila, miristila e estearila, haletos aralquila, tais como brometos de benzila e fenetila e outros. Produtos dispersíveis ou solúveis em água ou óleo são, portanto, obtidos.

O termo "veículo farmaceuticamente aceitável" é usado aqui para referir-se a um material que é compatível com um sujeito recipiente, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um humano, e é adequado para entregar um agente ativo a um sítio alvo sem acabar com a atividade do agente. A toxicidade ou efeitos adversos, se existirem, associados ao veículo são preferencialmente comensurados com um proporção risco/benefício para o uso pretendido do agente ativo.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas através de métodos bem conhecidos na área tal como processos convencionais de granulação, mistura, dissolução, encapsulamento, liofilização ou emulsificação, entre outros. As composições podem ser produzidas em

várias formas, incluindo grânulos, precipitados, particulados, pós, incluindo pós secos congelados, secos em spray, secos centrifugados, pós amorfos, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. Formulações podem conter opcionalmente estabilizantes, modificadores de pH, tensoativos, agentes solubilizantes, modificantes de biodisponibilidade e combinações destes.

Veículos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados nestas composições incluem, mas não estão limitados a, trocadores de íons, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, como albumina humana sérica, substâncias tamponantes tais como fosfatos ou carbonatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas parciais glicerídeos de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogênio fosfato dissódico, hidrogênio fosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias baseadas em celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poliacrilatos, ceras, polímeros de blocos polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e lanolina.

De acordo com uma modalidade preferencial, as composições desta invenção são formuladas para administração farmacêutica a um mamífero, preferencialmente um ser humano. Tais composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por spray de inalação, topicamente, por via retal, nasal, bucal, vaginal ou via um recipiente implantado. O termo "parenteral" como usado aqui inclui injeção subcutânea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, intrasinovial, intra-esternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão. Preferencialmente, as composições são administradas oral, intravenosa ou subcutaneamente. As formulações da invenção podem ser designadas para curta ação, liberação rápida ou ação prolongada. Ainda, os compostos podem ser administrados por via local ao invés de sistêmica, como administração (por exemplo, através de injeção) no local de um tumor.

As formulações farmacêuticas podem ser preparadas como sus-

pensões líquidas ou soluções usando um líquido, tal como, mas não limitado a, um óleo, água, um álcool e combinações destes. Agentes solubilizantes como ciclodextrinas podem ser incluídos. Tensoativos farmaceuticamente aceitáveis, agentes de suspensão ou agentes emulsificantes podem ser adicionados para administração oral ou parenteral. As suspensões podem incluir óleos, tais como, mas não limitados a, óleo de amendoim, óleo de gergelim, óleo de algodão, óleo de milho e óleo de oliva. A preparação de suspensão também pode conter ésteres ou ácidos graxos como oleato de etila, miristato de isopropila, glicerídeos de ácidos graxos e glicerídeos de ácidos graxos acetilados. As formulações de suspensão podem incluir álcoois, tais como, mas não limitados a, etanol, álcool isopropílco, álcool hexadecílico, glicerol e propileno glicol. Éteres, tais como, mas não limitados a, poli(etilenoglicol), hidrocarbonetos de petróleo tais como óleo mineral e petrolato; e água também pode ser usada em formulações de suspensão.

Formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensões aquosas ou oleaginosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na área usando agentes dispersantes ou umidificantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um meio solvente ou de suspensão. Para este fim, qualquer óleo fixo insípido pode ser empregado, incluindo mono e diglicerídeos. Ácidos graxos, como ácido oléico e seus derivados glicerídeos são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, como óleo de oliva ou óleo de mamona, especialmente em suas versões polioxietilatadas. Estas soluções ou suspensões de óleo podem também conter um diluente ou dispersante álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes de dispersão similares que são comumente usados na formulação de formas de dosagem far-

maceuticamente aceitáveis, incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, como Tweens, Spans e outros agentes emulsificantes ou melhoradores de biodisponibilidade que são comumente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas ou outras farmaceuticamente aceitáveis também podem ser usados para fins de formulação. Os compostos podem ser formulados para administração parenteral através de injeção em bolus ou infusão contínua. Uma forma de dosagem unitária para injeção pode ser em ampolas ou em recipientes de dose múltipla.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitas, incluindo, mas não limitando a, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas. Quando suspensões aquosas são necessárias para uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes emulsificantes e de suspensão. Se desejado, certos agentes edulcorantes, aromatizantes ou de colorantes também podem ser adicionados. Para administração oral em forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. No caso de comprimidos para uso oral, veículos comumente usados incluem lactose e amido de milho. Agentes lubrificantes, como estearato de magnésio, também são tipicamente adicionados. Os revestimentos podem ser usados para uma variedade de propósitos; por exemplo, para mascarar o sabor, para afetar o local de dissolução ou absorção, ou para prolongar a ação do fármaco. Os revestimentos podem ser aplicados a um comprimido ou a partículas granuladas para uso em uma cápsula.

Alternativamente, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estes podem ser preparados misturando o agente com um excipiente não irritante adequado que seja sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura retal, e, portanto, derreterá no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelhas e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo do tratamento inclui áreas ou órgãos prontamente acessíveis através de aplicação tópica,

incluindo doenças do olho, da pele ou do trato intestinal baixo. Formulações tópicas adequadas são prontamente preparadas para cada uma destas áreas ou órgãos.

A aplicação tópica para o trato intestinal baixo podem ser afetadas em uma formulação de supositório retal (vide acima) ou em uma formulação de enema adequada. Adesivos tópicos transdérmicos também podem ser usados. Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento adequado que contenha o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Veículos para administração tópiça dos compostos desta invenção incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequados que contenham os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis. Veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, óleo mineral, monoesterarato de sorbitano, polissorbato 60, ceras cetil ésteres, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em salina de estéril isotônica ajustada para pH, ou, preferencialmente, como soluções em salina estéril isotônica ajustada para pH, com ou sem conservantes como cloreto de benzalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento como petrolato.

As composições farmacêuticas desta invenção podem também ser administradas por meio de aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com técnicas bem conhecidas na área de formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para melhorar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outros agentes solubilizantes ou dispersantes convencionais.

As composições farmacêuticas desta invenção são particular-

mente úteis em aplicações terapêuticas relacionadas a distúrbios como descritos aqui (por exemplo, distúrbios de proliferação, por exemplo, cânceres, inflamatórios, neurodegenerativos). Preferencialmente, a composição é formulada para administração a um paciente apresentando ou sob risco de desenvolver ou apresentar uma recidiva do distúrbio relevante sendo tratado. O termo "paciente", como usado aqui, significa um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um humano. As composições farmacêuticas preferenciais da invenção são aquelas formuladas para administração oral, intravenosa ou subcutânea. Entretanto, qualquer uma das formas de dosagem acima que contenham uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto da invenção estão bem dentro das fronteiras da experimentação rotineiras e, portanto, bem dentro do escopo da invenção deste momento. Em certas modalidades, a composição farmacêutica da invenção pode mais tarde englobar outro agente terapêutico. Preferencialmente, o outro agente terapêutico é um normalmente administrado a pacientes com distúrbio, doença ou condição sendo tratados.

"Quantidade terapeuticamente efetiva" significa uma quantidade do composto ou composição suficiente, através de administração única ou múltipla, para causar uma diminuição detectável na atividade da enzima E1 e/ou na severidade do estado do distúrbio ou doença sendo tratado. "Quantidade terapeuticamente efetiva" também pretende incluir uma quantidade suficiente para tratar uma célula, prolongar ou evitar o avanço do estado de distúrbio ou doença sendo tratado (por exemplo, evitar crescimento de tumor adicional de um câncer, evitar resposta inflamatória adicional), melhorar, aliviar, livrar de ou diminuir os sintomas de um indivíduo do distúrbio além do esperado na ausência de tratamento. A quantidade de inibidor de enzima E1 necessária dependerá do composto em particular da composição dada, do tipo de distúrbio sendo tratado, da via de administração, e do período de tempo necessário para tratar o distúrbio. Também deve ser compreendido que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente em particular dependerá da variedade de fatores, incluindo a atividade do específico composto empregado, da idade, massa corporal, saúde geral,

sexo e dieta do paciente, tempo de administração, taxa de excreção, combinações de fármacos, julgamento do médico responsável pelo tratamento, e a severidade da doença em particular sendo tratada. Em certos aspectos nos quais o inibidor é administrado em combinação com outro agente, a quantidade de agente terapêutico adicional presente em uma composição desta invenção, tipicamente, não será mais do que a quantidade que seria normalmente administrada em uma composição que compreende o agente terapêutico como o único agente ativo. Preferencialmente, a quantidade de agente terapêutico adicional estará na faixa de cerca de 50% a cerca de 100% da quantidade normalmente presente em uma composição que possua aquele agente como único agente terapeuticamente ativo.

Uma modalidade da invenção refere-se a um método de inibição ou diminuição da atividade da enzima E1 em uma amostra que compreende contatar a amostra com um composto desta invenção, ou uma composição que compreende um composto da invenção. A amostra, como usado aqui, inclui, sem limitação, amostra formada por enzima E1 purificada ou parcialmente purificada, células cultivadas ou extratos de culturas de células; fluido ou células obtidos por biópsia em um mamífero, ou extratos do mesmo; e fluido corporal (por exemplo, sangue, soro, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas) ou extratos do mesmo. A inibição da atividade de enzima E1 em uma amostra pode ser realizada in vitro ou in vivo, in cellulo ou in situ.

Em outra modalidade, a invenção fornece um método para tratar um paciente que apresente um distúrbio, um sintoma de um distúrbio, sob risco de desenvolver ou sofrer recidiva de um distúrbio, que compreende administrar ao paciente um composto ou composição farmacêutica de acordo com a invenção. O tratamento pode ser para curar, cicatrizar, aliviar, diminuir, alterar, remediar, melhorar, aplacar ou ter efeito sobre o distúrbio, os sintomas do distúrbio ou a predisposição ao distúrbio. Já que não se deseja ser limitado pela teoria, acredita-se que o tratamento cause a inibição do crescimento, ablação ou morte de uma célula ou tecido in vitro a in nivo, ou então redução da capacidade de uma célula ou tecido (por exemplo, uma célula aberrante, um tecido doente) para mediar um distúrbio, por exemplo,

um distúrbio como descrito aqui (por exemplo, distúrbio proliferativo, por exemplo, um câncer, distúrbio inflamatório). Como usado aqui, "inibir o crescimento" ou "inibição do crescimento" de uma célula ou tecido (por exemplo, uma célula proliferativa, tecido tumoral) refere-se a desacelerar, interromper, diminuir ou parar seu crescimento e metástases e não necessariamente indica uma total eliminação do crescimento.

As aplicações em doenças incluem aqueles distúrbios nos quais a inibição da atividade de enzima E1 é detrimental à sobrevivência e/ou expansão das células ou tecido doentes (por exemplo, células são sensíveis à inibição de E1; inibição de atividade E1 perturba os mecanismos da doença; redução de atividade E1 estabiliza a proteína que é inibidora dos mecanismos da doença; redução de atividade E1 resulta em inibição de proteínas que são ativadores de mecanismos de doença). As aplicações em doenças também pretendem incluir qualquer distúrbio, doença ou condição que requeira atividade de culina efetiva e/ou ubiquitinização, atividade a qual pode ser regulada diminuindo a atividade de enzima E1 (por exemplo, atividade de NAE, UAE).

Por exemplo, métodos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios envolvendo proliferação celular, incluindo, mas não limitando a, distúrbios que requeiram um caminho efetivo de ubiquitinização dependente de culina e proteólise (por exemplo, o caminho de proteassoma ubiquitina) para manutenção e/ou progressão do estado da doença. Os métodos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios mediados via proteínas (por exemplo, ativação NFκB, ativação $p27^{kip}$, ativação $p21^{WAF/CIP1}$, ativação p53) que são reguladas pela atividade de E1 (por exemplo, atividade NAE, atividade UAE, atividade SAE). Transtornos relevantes incluem distúrbios proliferativos, mais notadamente cânceres e inflamatórios (por exemplo, artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), osteoartrite, dermatose (por exemplo, dermatite atópica, psoríase), distúrbios vasculares proliferativos (por exemplo, aterosclerose, restenose), doenças autoimunes (por exemplo, esclerose múltipla, rejeição de tecido e órgãos)); bem como inflamação associada à infecção (por exem-

plo, respostas imunológicas), distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, doença de Alzheimer, Mal de Parkinson, doença do neurônio motor, dor neuropática, distúrbios de repetição tripla, astrocitoma e neurodegeneração como resultado de doença cirrótica hepática alcoólica), lesão isquêmica (por exemplo, acidente vascular cerebral) e caquexia (por exemplo, quebra de proteína muscular acelerada que acompanha vários estados psicológicos e patológicos (por exemplo, lesão de nervo, jejum, febre, acidose, infecção por HIV, sofrimento por câncer e certas endocrinopatias)).

Os compostos e composições farmacológicas da invenção são particularmente úteis para o tratamento do câncer. Como usado aqui, o termo "câncer" refere-se a um distúrbio celular caracterizado por proliferação celular descontrolada ou desregulada, diferenciação celular diminuída, capacidade inapropriada de invadir tecidos vizinhos, e/ou capacidade de estabelecer novo crescimento em locais ectópicos. O termo "câncer" inclui, mas não se limita a, tumores sólidos e tumores de origem sanguínea. O termo "câncer" inclui doenças da pele, tecidos, órgãos, osso, cartilagem, sangue e vasos. O termo "câncer" engloba, ainda, cânceres primários e metastáticos.

Em algumas modalidades, o câncer é um tumor sólido. Exemplos não limitantes de tumores sólidos que podem ser tratados pelos métodos da invenção incluem câncer pancreático; câncer de bexiga; câncer colorretal; câncer de mama, incluindo câncer de mama metastático; câncer de próstata, incluindo câncer de próstata dependente e independente de andrógeno; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma celular renal metastático; câncer hepatocelular; câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de células não-pequenas (NSCLC), carcinoma bronquioalveolar (BAC) e adenocarcinoma do pulmão; câncer do ovário, incluindo, por exemplo, câncer peritoneal primário ou epitelial progressivo; câncer cervical; câncer gástrico; câncer do esôfago; câncer da cabeça e pescoço, incluindo, por exemplo, carcinoma de célula escamosa da cabeça e do pescoço; melanoma; câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos metastáticos; tumores cerebrais, incluindo, por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplástico, gliobastoma adulto multiforme e astrocitoma adulto anaplástico;

câncer ósseo e sarcoma de tecido mole.

Em algumas outras modalidades, o câncer é uma doença hematológica maligna. Exemplos não limitantes de doenças hematológicas incluem leucemia mielóide aguda (AML); leucemia mielógena crônica (CML), incluindo CML acelerada e fase blástica de CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALL); leucemia linfocítica crônica (CLL); doença de Hodgkin (HD); linfoma não-Hodgkin (NHL), incluindo linfoma folicular e linfoma de célula do manto; linfoma de célula-B; linfoma de célula-T; mieloma múltiplo (MM); macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásticas (MDS), incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), (anemia refratária com blastos em excesso (RAEB) e RAEB em transformação (RAEB-T); e síndromes mieloproliferativas.

Em algumas modalidades, o composto ou composição da invenção é usado para tratar um paciente apresentando ou em risco de desenvolver ou sofrer de recidiva de um câncer selecionado do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer ovariano, câncer de pulmão, câncer de mama, câncer gástrico, câncer de próstata e câncer pancreático. Em certas modalidades preferenciais, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer ovariano e câncer hematológico.

Dependendo do distúrbio ou condição particular a ser tratado, em algumas modalidades, o inibidor de enzima E1 da invenção deve ser administrado em conjunto com agente ou agentes terapêuticos adicionais. Em algumas modalidades, o(s) agente(s) adicional(is) terapêutico(s) é(são) aquele(s) normalmente administrado(s) a pacientes com o distúrbio ou condição sendo tratado. Como usado aqui, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar um distúrbio ou condição particular são conhecidos como "apropriados para o distúrbio ou condição sendo tratado".

O inibidor E1 da invenção pode ser administrado com o outro agente terapêutico em uma forma de dosagem única ou como uma forma de dosagem separada. Quando administrado como uma forma de dosagem

separada, o outro agente terapêutico pode ser administrado antes, ao mesmo tempo ou depois da administração do inibidor E1 da invenção.

Em algumas modalidades, o inibidor de enzima E1da invenção é administrado em conjunto com um agente terapêutico selecionado do grupo que consiste em agentes citotóxicos, radioterapia e imunoterapia apropriada para o tratamento de distúrbios proliferativos e cânceres. Exemplos não limitantes de agentes citotóxicos adequados para uso em combinação com inibidores de enzima E1 da invenção incluem: antimetabólitos, incluindo, por exemplo, capecitibina, gemcitabina, 5-fluorouracil ou 5-fluorouracil/leucovorin, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatin e metotrexato; inibidores de topoisomerase, incluindo, por exemplo, etoposide, teniposide, camptotecin, topotecan, irinotecan, doxorrubicina e daunorrubicina; alcalóides vinca, incluindo, por exemplo, vincristina e vinblastina; taxanos, incluindo, por exemplo, paclitaxel e docetaxel; agentes de platina, incluindo, por exemplo, cisplatina, carboplatina e oxaliplatina; antibióticos, incluindo, por exemplo, actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, adriamicina, daunorrubicina, idarrubicina, doxorrubicina e doxorrubicina lipossomal peg-lada; agentes alquilantes como melfalan, clorambucil, bussulfan, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina e ciclofosfamida; incluindo, por exemplo, CC-5013 e CC-4047; inibidores de proteína tirosina quinase, incluindo, por exemplo, mesilato de imatinibe e gefitinibe; inibidores de proteassoma, incluindo, por exemplo, bortezomib, talidomida e análogos relacionados; antibióticos, incluindo, por exemplo, trastuzumab, rituximab, cetuximab e bevacizumab; mitoxantrona; dexametasona; prednisona e temozolomide.

Outros exemplos de agentes que os inibidores da invenção podem ser combinados incluem agentes antiinflamatórios como corticosteróide, bloqueadores TNF, RA II-1, azatioprina, ciclofosfamida e sulfassalazina; agentes imunomoduladores e imunossupressivos como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetil, interferons, corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato e sulfassalazina; agentes antibacterianos e antivirais; e agentes para tratamento de Alzheimer como donepezila, ga-

lantamina, memantina e rivastigmina.

Com o intuito de que esta invenção seja mais completamente compreendida, os seguintes exemplos de preparação e testes são mostrados. Estes exemplos são para fins de ilustração e não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção de nenhuma maneira.

EXEMPLOS

Abreviações

AA	acetato de amônio
AcOH	ácido acético
AcCN	acetonitrila
AIBN	2,2'-azobissisobutironitrila
Boc	terc-butoxicarbonila
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietila
DIBAL	hidreto de diisobutilalumínio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
FA	ácido fórmico
h	horas
KO-t-Bu	terc-butóxido de potássio
LC/MS	espectro de massa de cromatografia líquida
LiHMDS	lítio bis(trimetilsilil)amida
m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzóico
MeOH	metanol
$MgSO_4$	sulfato de magnésio
min	minutos
MS	espectro de massa
MWI	irradiação de microondas
NIS	N-iodossuccinimida
NMO	N-metilmorfolina-N-óxido

ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoreto de tetra-n-butilamônio
TBAI	iodeto de tetra-n-butilamônio
TBDMS	terc-butildimetilsilila
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TPAP	perrutenato tetrapropilamônio

Métodos Analíticos de LC-MS

Espectros foram analisados em uma coluna de 50 x 4,6 mm de Phenominex Luna 5 µm C18 em uma Hewlett-Packard HP1100 a 2,5 ml/min por uma corrida de 3 minutos usando os seguintes gradientes:

Padrão de ácido fórmico (Padrão FA): Acetonitrila contendo de zero a 100 por cento 0,1% ácido fórmico em água.

Padrão de acetato de amônio (Padrão AA): Acetonitrila contendo de zero a 100 por cento 10 mM AA em água.

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

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

(1S,5S)-5-(Hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (3,19 g, 27,9 mmols) foi dissolvido em DCM (143 ml) e a solução foi resfriada a 0°C. Ácido 3-cloroperbenzóico (7,52 g, 33,5 mmols) foi adicionado e a mistura foi mexida a ta por 4 h. TLC indicou a conversão completa. Foi adicionada sílica-gel (20 g), a mistura foi concentrada até secar e foi purificada via cromatografia em sílica-gel e eluição com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em DCM para produzir o composto do título (2,75 g, 76%). LC/MS: R_t = 0,37 min, ES^+ 131 (Padrão AA).

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

(1R,2R,3S,5S)-3-(Hidroximetil)-6-oxabiciclo[3.1.0]hexan-2-ol (3,65 g, 21,0 mols) foi dissolvido em DCM (121 ml) e a solução foi resfriada a 0°C. 1-(Dimetoximetil)-4-metoxibenzeno (10,7 ml, 63,1 mmols) foi adicionado, seguido por p-toluenossulfonato de piridínio (530 mg, 2,11 mmols). A

mistura foi mexida à temperatura ambiente de um dia para outro. TLC indicou a conversão completa. A mistura da reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado via cromatografica em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% EtOAc em hexanos para produzir o composto do título (4,10 g, 78%). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 249 (Padrão AA).

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

4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,10 g, 13,6 mmols) foi dissolvida em 1-butanol (60,0 ml) e N,N-diisopropiletilamina (3,57 ml, 20,5 mmols) foi adicionada, seguida por (S)-(+)-1-aminoindan (1,93 ml, 15,0 mmol). A mistura foi aquecida para refluxo por 60 h, resfriada a ta e o solvente foi evaporado até secar. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% EtOAc em DCM para produzir o composto do título (2,72 g, 80%). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 251 (Padrão AA).

Etapa d: (4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta [d][1,3]dioxin-7-ol

N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (3,70 g, 14,8 mmols) foi dissolvido em DMF (49,4 ml) em atmosfera de nitrogênio. Hidreto de sódio (546 mg, 13,6 mmols) foi adicionado e a suspensão foi agitada a 70°C por 10 min para formar uma solução clara. (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno [4,5]-ciclopental[1,2-d][1,3]dioxina (2,82 g, 11,4 mmols) dissolvida em DMF (35,3 ml) foi adicionada à solução acima e a reação foi agitada a 110°C por 2h. A mistura da reação foi resfriada, resfriada bruscamente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 ml), extraída com EtOAc (3 x 50 ml), seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob vácuo alto. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel e eluição com um gradiente de 30 a 100% de EtOAc em hexanos para produzir o composto do título (3,90 g, 69%). LC/MS: R_t = 1,86 min, ES^+ 500 (Padrão AA).

Etapa e: Tiocarbonato de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-

inden-1-ilamino]-7H-pirrolo [2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3] dioxin-7-il] O-fenila

(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-ol (4,00 g, 8,02 mmols) foi dissolvido em DMF (169 ml) em atmosfera de argônio e 4-(dimetilamino)-piridina (2,94 g, 24,1 ml) foi adicionada, seguida por clorotionocarbonato de fenila (2,22 ml, 16,0 mmols). A mistura foi mexida a ta por 1 hora. O solvente foi concentrado em vácuo e purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 20 a 100% de EtOAc em hexanos em uma coluna pré-tratada com 1% TEA em hexanos para produzir o composto do título (5,00 g, 99%). LC/MS: R_t = 2,34 min, ES^+ 636 (Padrão AA).

Etapa f: N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)- hexahidrociclopenta[d][1,3] dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4- aminatiocarbonato de O-[(4aS,6R,7S,7aR)-6-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta [d][1,3]dioxin-7-il] O-fenila (5,00 g, 7,88 mmols) foi dissolvido em tolueno (150 ml) em atmosfera de nitrogênio e hidreto de tri-n-butiltina (4,24 ml, 15,8 mmols) foi adicionada, seguida por 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (259 mg, 1,58 mmol). A solução foi aquecida até refluxo por 30 min, a mistura foi resfriada, o solvente foi concentrado a 30 ml e o resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 30 a 100% de EtOAc em hexanos para produzir o composto do título (3,00 g, 79%). LC/MS: R_t = 2,12 min, ES^+ 483 (Padrão AA).

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

N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)- hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-4-amina (3,00 g, 5,90 mmols) foi dissolvido em THF (11,6 ml); foram adicionados água (11,6 ml) e AcOH (34,9 ml, 614 mmols). A mistura foi agitada a ta em atmosfera de argônio por 60 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo

com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM para produzir o composto do título (2,10 g, 98%). LC/MS: Rt_1 = 1,46 min, ES^+ 365 (Padrão AA).

Etapa h: Acetato de (1S,2S,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentila

(1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (3,00 g, 8,23 mmols), 1H-imidazol (1,68 g, 24,7 mmols) e 4-(dimetilamino)pridina (100 mg, 0,818 mmol) foram dissolvidos em DMF (90,0 ml) em atmosfera de argônio e a solução foi resfriada a 0°C. Foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (1,24 g, 8,23 mmols) e a mistura foi agitada a ta por 2 h. LC/MS indicou conversão completa. A reação foi resfriada bruscamente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada (30 ml), extraída com EtOAc (3 x 50 ml), seca com $MgSO_4$, filtrada, e concentrada no vácuo. O DMF restante foi removido sob vácuo alto. (1S,2S,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanol (3,94 g, 8,23 mmols) e 4-(dimetilamino)-piridina (100 mg, 0,818 mol) foram dissolvidos em piridina (70,0 ml) e anidrido acético (4,66 ml, 49,4 mmols) foi adicionado. A misturada foi agitada a ta de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e a piridina restante foi removida sob vácuo alto. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 10 a 66% de EtOAc em hexanos para produzir o composto do título (3,66 g, 86%). LC/MS: R_t = 2,51 min, ES^+ 521 (Padrão AA).

Etapa i: Acetato de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H- pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil) ciclopentila

Acetato de (1S,2S,4R)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentila (3,66 g, 7,03 mmols) foi dissolvido em THF (31,3 ml) e piridina (31,3 ml, 387 mmols) em um frasco de polipropileno e a solução foi resfriada a 0°C. Foi adicionado fluoreto de piridina (8,61 ml, 95,6 mmols) gota a gota e a mistura foi agitada a ta por 1 hora. A solução resultante foi adicionada gota a gota a uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (150 ml), extraída com EtOAc

(3 x 50 ml), seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM para produzir o composto do título (2,30 g, 80%). LC/MS: $R_t \approx 1,64$ min, ES^+ 407 (Padrão AA).

Etapa j: Acetato de (1S,2S,4R)-2-{[(aminossulfonil)óxi] metil}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopentila

Uma solução 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN foi preparada como se segue: FA (2,30 ml, 61,0 mmols) foi adicionado gota a gota, mexendo com isocianato de clorossulfonila (5,20 ml, 59,7 mmols) sob nitrogênio a 0°C. Depois que a adição estava completa e a mistura havia solidificado, foi adicionado AcCN (22,5 ml). A solução resultante foi deixada em descanso sob fonte ventilada de nitrogênio a ta de um dia para outro.

Acetato de (1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2(hidroximetil)ciclopentila (2,30 g, 5,38 mols) foi dissolvido em AcCN (108 ml) e foi adicionado TEA (3,75 ml, 26,9 mmols). A solução foi resfriada a 0°C e uma solução 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN (5,38 ml, 10,8 mmols, como preparada acima) foi adicionada. A mistura foi agitada a ta por 45 min TLC indicou 50% de conversão. Uma solução adicional de 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN (5,38 ml, 10,8 mmols) foi utilizada e a mistura foi agitada a ta por 15 min Neste ponto, TLC indicou conversão completa. A mistura foi resfriada bruscamente com MeOH (3,00 ml) e o solvente foi removido no vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em EtOAc para produzir o composto do título (2,45 g, 94%). LC/MS: $R_t = 1,68$ min, ES^+ 486 (Padrão AA).

Etapa k: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-35)

acetato de ((1S,2S,4R)-2-{[(aminossulfonil)óxi]metil}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentila (2,45 g, 4,54 mmols) foi dissolvido em uma solução 7,0 M de amônia em MeOH (108 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 5 dias. O

solvente foi removido no vácuo, redissolvido em DCM e o resíduo filtrado foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM para produzir o composto do título (1,80 g, 90%). ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 5,46-5,40 (m, 1H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,37 (d, J = 7,6-9,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,4-9,6 Hz, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,54 min, ES^+ 444 (AA padrão).

Etapa 1: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila, sal de Potássio

sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (2,64 g, 5,66 mmols) foi dissolvido em MeOH (43,0 mL) e uma solução 1,002 M de hidróxido de potássio em água (5,64 mL, 5,65 mmols) foi adicionada à temperatura ambiente e a mistura foi agitada por uma hora. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo sólido foi seco sob alto vácuo para produzir o composto do título (2,87 g, 100%).^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,26-7,12 (m, 5H), 6,62 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 8,6-10,0 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 6,6-10,0 Hz, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,37-2,13 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,54 min, ES^+ 444 (AA padrão).

Exemplo 2: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3- Dihidro-1H-inden-1-ilamino] -7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-13)

Etapa a: 4-Benzilsulfanil) -7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina

Em um frasco de base redonda com uma barra de agitação foram adicionados 4-cloro-1H-pirrolo- [2,3-d]pirimidina (5,07 g, 33,0 mmols), 1,00 M de KO-t-Bu em THF (49,5 mL, 49,5 mmols), e benzenometanotiol (5,81 mL, 49,5 mmols) em álcool isopropílico (350 mL). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo a 85°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 48

horas, a mistura de reação foi resfriada e o solvente foi removido a vácuo. Ao resíduo foi adicionado água (300 mL) e a solução foi filtrada para coletar o sólido branco resultante. O sólido foi lavado com dietil éter e MeOH e seco sob vácuo para produzir o produto como um sólido branco (6,29 g, 79% de rendimento). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 242 (FA padrão). Referência: Pathak, A. K., Pathak, V., Seitz, L. E., Suling, W. J., Reynolds, R. C. J. Med. Chem., 2004,47, 273-276.

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

Um frasco de base redonda sob uma atmosfera de argônio foi cheio com 4-(benzilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (194 mg, 0,804 mmol), e DMF (5,00 mL) seguido por uma solução 1,00 M de hexametildisilazida de lítio em THF (0,603 mL, 0,603 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 60°C. Após 10 min, (1aS,1bR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina (100 mg, 0,403 mmol, conforme preparado no Exemplo 1a-b) em DMF (2,00 mL) foi adicionado e a reação foi aquecida até 110°C. Após 6 h, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50,0 mL) foi adicionada. A camada aquosa foi lavada com EtOAc (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 mL), secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas a vácuo. A purificação via cromatografía de sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexanos produziu o composto do título como um sólido branco (197 mg, 93%). LC/MS: R_t = 2,07 min, ES^+ 490 (FA padrão).

Etapa c: tiocarbonato de O-(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(Benzilsulfanil) -7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil) hexahidrociclopenta [d][1,3]dioxin-7-il] O-fenila

A uma solução de (4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(benzilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][l,3]dioxin-7-ol (990 mg, 2,02 mmols) em DCM (57.0 mL) foram adicionados 4-(dimetilamino)-piridina (748 mg, 6,07 mmols) e clorotionocarbonato de fenila (0,565 mL, 4,04 mols) sob uma atmosfera de nitrogênio e a reação amarela

foi agitada à temperatura ambiente. Após 12 h, a solução amarela escura foi purificadea via cromatografia em sílica-gel eluindo com 10% EtOAc em hexanos, e então 10% MeOH em DCM sobre uma coluna pré-tratada com 1% TEA em hexanos para produzir o composto do título como um óleo amarelo (1,77 g, 97%). LC/MS: R_t = 2,47 min, ES^+ 626 (FA padrão).

Etapa d: 4-(Benzilsulfanil)-7-[(4aS,6R,7aR)-2-(4-metoxifenil) hexahidrociclopenta[d]-[l-3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidina

A uma solução de tiocarbonato de O-(4aS,6R,7S,7aR)-6-[4-(benzilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il] O-fenila (1,77 g, 1,98 mmol) em toluene (91,0 mL) foram adicionados 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (67,7 mg, 0,404 mmol) e hidreto de tri-n-butiltin (1,11 mL, 4,00 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução amarela foi aquecida em refluxo a 140°C. Após 2 h, a mistura de reação foi resfriada, sílica-gel foi adicionada, e o solvente foi removido a vácuo. A cromatografía de sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexanos produziu o composto do título como um semi-sólido (800 mg, 85%). LC/MS: R_t = 2,38 min, ES^+ 475 (FA padrão).

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

Em um frasco de base redonda com uma barra de agitação foram adicionados 4-(benzilsulfanil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][l,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina (693 mg, 1,32 mmol) e DCM (32,5 mL). Bicarbonato de sódio (400 mg, 4,76 mmols) foi adicionado seguido de ácido 3-cloroperbenzóico (754 mg, 3,36 mols) e a mistura de reação foi agitada por 12 h. A mistura de reação foi então tratada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, extraída com DCM e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas a vácuo. A cromatografía de sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexanos produziu o composto do título como um sólido branco (219 mg, 32%). LC/MS: R_t = 1,94 min, ES^+ 506 (FA padrão).

Etapa F: N-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxi-

fenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

Em um frasco de microondas de 0,5-2 mL, 4-(benzilsulfonil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina(100 mg, 0,198 mmol), (R)-(-)-1-aminoindan (0,127 mL, 0,989 mmol), e DIPEA (0,172 mL, 0,989 mol) foram dissolvidos em etanol (1,22 mL). O frasco foi vedado e aquecido a 110°C por uma noite. A solução foi concentrada a vácuo e o material resultante foi purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 20 a 50% de EtOAc em hexanos para produzir o produto como um óleo alaranjado (70,0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 483 (FA padrão).

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

N-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (70,0 mg, 0,145 mmol) foi adicionada a uma solução de AcOH (0,742 mL, 13,0 mmols), THF (0,235 mL) e água (0,261 mL). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias antes de ser concentrada a vácuo. A cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% MeOH em DCM produziu o composto do título (27,6 mg, 52%) LC/MS: R_t = 0,94 min, ES^+ 365 (FA padrão).

Etapa h: carbamato de terc-butil (clorossulfonila)

A uma solução agitada de isocianato de clorossulfonila (3,20 mL, 36,0 mmols) em benzeno (15,0 mL) em um banho aquoso à temperatura ambiente foi adicionado álcool terc-butílico (3.50 mL, 36,2 mmols) gota a gota via seringa sob uma atmosfera de nitrogênio. Apos 2 h, a mistura foi diluída com hexanos (30,0 mL) e o precipitado branco resultante foi filtrado e lavado com hexanos (3 x 20 mL). O sólido coletado foi seco em um dessecadro a vácuo sob uma câmara de vácuo por 10 min para produzir o composto do título com um sólido branco (5,08 g, 65%). O produto foi armazenado sob nitrogênio em um freezer. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 8,44 (br s, 1H), 1,57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0,939 min, ES^+ 215 (AA padrão). Referência: F. Hirayama et al., Biorg. Med. Chem., 2002,10,1509-1523.

Etapa i: carbamato de terc-butil {[(1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metóxi]sulfonila}

(IS,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (27,6 mg, 0,117 mmol) e 2,6-di-tert-butil-4-metilpiridina (48,5 mg, 0,236 mmol) foram suspensos em AcCN (1.57 mL) e refriados até 0°C. Carbamato de terc-butil(clorossulfonila) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente via adição de MeOH (1,00 mL) e concentrada a vácuo. A cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% MeOH em DCM produziu o composto do título (15-2 mg, 37%) LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 544 (FA padrão).

Etapa j: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-13)

carbamato de terc-butil{[((IS,2S,4R)-4-{4-[(1R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metóxi]sulfonila} (31,0 mg, 0,0570 mmol) foi dissolvido em DCM (0,803 mL) e ácido trifluoroacético (0,803 mL, 10,4 mmols) foi adicionado. A solução foi agitada à temperatura ambiente por 15 dias antes de ser concentrada a vácuo. O resíduo foi recuperado em MeOH (5,00 mL), tratado com bicarbonato de sódio sólido (300 mg) e agitado por 10 min A filtração e cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM rendeu o composto do título (7,20 mg, 58%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,17 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 5H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49-5,42 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 444 (FA padrão).

Exemplo 3: sulfamato de {(IS,2R,3S,4R)-2,3-dihidróxi-4-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentil}metila (Composto I-53)

Etapa a: 4-(Fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma solução de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,69 g,

11,0 mmols) e TEA (4,60 mL, 33,0 mmols) em 1-butanol (25,0 mL) foi adicionado benzenotiol (3,39 mL, 33,0 mmols), e a mistura foi mantida em refluxo a 140°C durante a noite. A reação foi então resfriada à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. O sólido esbranquiçado foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 35% EtOAc em DCM para render o produto (2,29 g, 92%). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 228 (FA padrão).

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

Uma mistura de 4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina (895 mg, 3,94 mmols) e NaH (148 mg, 3,69 mmols) em DMF seco (12,0 mL) foi agitada a 60°C por 10 min Então(laS,lbR,5aS,6aS)-3-(4-metoxifenil)hexahidrooxireno[4,5]ciclopenta[l,2-d][l,3]-dioxina (611 mg, 2,46 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 110°C por 5 h. A mistura de reação foi então resfriada à temperatura ambiente, resfriada bruscamente com solução de cloreto de sódio aquosa saturada e a solução foi extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. A mistura de produto bruto foi purificada por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 30% EtOAc em DCM para fornecer o composto do título (96,5 mg, 8,24%). LC/MS: R_t = 1,95 min, ES^+ 476 (FA padrão).

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

A uma solução de AcOH (1,04 ml, 18,3 mmols), THF (0,330 mL), e água (0,366 mL) foi adicionado (4aS,6R,7S,7aR)-2-(4-metoxifenil)-6-[4-(fenilsulfanil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-1-il]hexahidrociclopenta[d][l,3]dioxin-7-ol (96,7 mg, 0,203 mmol). A solução de reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 horas e então concentrada a vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 60 a 100% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (32,0 mg, 44%). LC/MS: R_t = 1,33 min, ES^+ 358 (FA padrão).

Etapa d: {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[4- (fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]

pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][1,3] dioxol-4-il}metanol

(IS,2R,3S,5R)-3-(hidroximetil)-5-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopentano-1,2-diol (320 mg, 0,0895 mmol), 2,2-dimetoxipropano (0,0549 mL, 0,446 mmol), e ácido p-toluenossulfônico monohidratado (17,0 mg, 0,0895 mmol) foram dissolvidos em acetona (2,20 mL) e agitados à temperatura ambiente durante a noite. Então a reação foi resfriada bruscamente com solução de bicarbonato de sódio saturada e aproximadamente metade do solvente foi removido a vácuo. O resíduo resultante foi diluído com água e extraído com DCM (3x). Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados, e concentrados a vácuo para render o composto do título com uma espuma branca (35,5 mg, 99%), que foi usada sem purificação posterior. LC/MS: R_t = 1,72 min, ES^+ 389 (FA padrão).

Etapa e: sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Dimetil-6-[4- (fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclopenta [d] [l,3]dioxol-4-il)metila

A uma solução de {(3aR,4S,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][l,3]dioxol-4-il}metanol (35,5 mg, 0,0893 mmol) e piridina (0,0325 mL, 0,402 mmol) em DCM seco (1,00 mL) foi resfriada com um banho de gelo. A essa solução foi adicionada uma solução 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN (0,178 mL, 0,356 mmol, conforme preparada no Exemplo 1j) e deixou-se a reação aquecer à temperatura ambiente e agitar por 4 h. A mistura foi então diluída com DCM, lavada com água, e extraída com DCM (3x). As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 50 a 70% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (14,4 mg, 34%). LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 477 (FA padrão).

Etapa f: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidróxi-4-[4-(fenilsulfanil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)metila (Composto 1-53)

sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[4-(fenilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][l,3]dioxol-4-il}metila

(14,4 mg, 30,2 mmols) foi agitado em 1,00 mL de ácido trifluoroacético a 90% em água por 3 horas à temperatura ambiente. O solvente foi então removido a vácuo e o óleo resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 60 a 100% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (7,50 mg, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,45 (s, 1H), 7,66-7,36 (m, 2H), 7,51-7,41 (m, 4H), 5,92 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,58-4,55 (dd, J = 3,8,9,0 Hz, 1H), 4,42-4,37 (dd, J = 8,0, 9,8 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 437 (FA padrão).

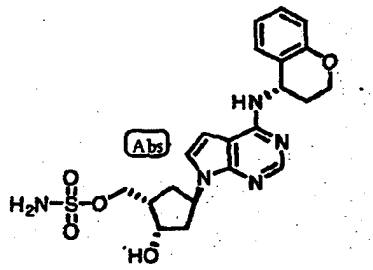
Exemplo 4: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{ [(1R)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil (Composto I-7)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando R-(+)-α-metilbenzilamina na etapa c. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,05 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 6,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,46-5,38 (m, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,38-4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,21-4,17 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 432 (FA padrão).

Exemplo 5: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-Hidróxi-4-(4-{metil[(IS)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-3)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando (S)-(-)-N,α-dimetilbenzilamina na etapa c. ^{1}H RMN (CD_3OD 300 MHz, δ): 8,16 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 6H), 6,64 (d, J= 3-6 Hz, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 5,54-5,43 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 9,6, 9,6 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 6, 9, 9,6 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,80- 2,70 (m, 1H), 2,37-2,14 (m, 3H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,2 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,64 min, ES^+ 446 (AA padrão).

Exemplo 6: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(4S)-3, 4-Dihidro-2H-cromen-4-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-12)



O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando (4S)-croman-4-amina na etapa c. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,28 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 3H), 5,56-5,48 (m, 1H), 5,34-5,30 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7, 4, 9,8 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,39-2,05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 460 (AA padrão).

Exemplo 7: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(2,6-difluorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7 il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-15)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando (2,6-difluorofenil) metanamina na etapa c. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,48-5,37 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,2, 9,6 Hz, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,36-2,00 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 454 (AA padrão).

Exemplo 8: sulfamato de {(IS,2S,4R)-4-[4-(benzilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil (Composto I-49)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando benzilamina na etapa c. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,12 (s, 1H), 7,36-7.20 (m, 6H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,20 min, ES^+ 418 (FA padrão).

Exemplo 9: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-Hidróxi-4-(4-{[(IS)-1-feniletil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metil (Composto I-4)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando (1S)-(-)-α-metilbenzilamina na etapa c. ^{1}H

RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,05 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,46-5,38 (m, 2H), 4,48-4,47 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6,9,6 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,61-1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,50 min, ES^+ 432 (AA padrão).

Exemplo 10: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[benzil(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil (Composto I-10)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando N-metilbenzilamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,24 (s, 1H), 7,44-7,25 (m, 5H), 7,31-7,23 (m, 3H), 6,64 (br s, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 7,0, 9,7 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 8,0, 9,6 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,77-2,64 (m, 1H), 2,22-1,87 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 432 (AA padrão).

Exemplo 11: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(2-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil (Composto I-1)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando 2-clorobenzilamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6, δ): 8,10 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 4H), 6,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,36 (dt, J = 8,9, 14,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,36-4,30 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 7,0, 9,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 8,1, 9,5 Hz, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 452 (AA padrão).

Exemplo 12: sulfamato de {(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metila e sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Compostos I-40 e I-6).

Etapa a: (IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butila

A uma solução de (S)-(+)-1-aminoindano (1,24 g, 9,22 mmols) em THF (20,0 mL) foi adicionado TEA (1,42 mL, 10,1 mmols) seguido de diterc-butildicarbonato (2,07 g, 9,22 mmols) e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio por 24 h. A mistura foi concentrada a vácuo e purifi-

cada através de cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 20% EtOAc em hexanos para render o composto do título como um sólido branco (2,02 g, 94%). LC/MS: R_t = 1,94 min, ES^+ 234 (AA padrão).

Etapa b: (1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)carbamato de terc-butila

A uma solução (IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamato de terc-butila (1,82 g, 7,80 mmols) em THF (50,0 mL) sob uma atmosfera de argônio a 0°C foram adicionados 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (968 mg, 24,2 mmols) e deixou-se a suspensão aquecer à temperatura ambiente e agitar por 30 minutos. Iodometano (1,52 mL, 24,2 mmols) foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi então resfriada bruscamente através da adição de solução de cloreto de amônio saturado (10,0 mL) e concentrada a vácuo. A mistura foi então particionada entre água (20 mL) e DCM (50 mL) e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas, concentradas a vácuo e purificadas por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 20% EtOAc em hexanos render o composto do título como um óleo claro e incolor (1,84 g, 95%). LC/MS: R_t = 2,21 min, ES^+ 248 (AA padrão).

Etapa c: (IS)-N-Metilindan-1-amino, sal de cloridrato

A uma solução de terc-butila (IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)carbamato (1,84 g, 7,44 mmols) em MeOH (50.0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido clorídrico (6,00 mL, 72,4 mmols) e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi concentrada a vácuo para render o composto do título como um sólido branco sem purificação posterior (1,35 g, 99%). LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 148 (AA padrão).

Etapa d: {[((IS,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il} -2-hidroxiciclopentil)metóxi]sulfonil}carbamato de terc-butila

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-i usando (1S)-N-metilindan-1-amino, sal de cloridrato na etapa f. LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 558 (AA padrão).

Etapa e: sulfamato de {(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metil e sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metila (Compostos I-40 e I-6)

A uma solução de {[((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metóxi]-sulfonil}carbamato de terc-butila (97,9 mg, 0,176 mmol) em DCM (5.00 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado ácido trifluoroacético (5,00 mL, 64,9 mmols). LC/MS após 10 min indicada na presença de ambos os produtos, e a mistura foi concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% MeOH em EtOAc para render ambos os produtos como óleos claros e incolores (9,70 mg, 10% e 30,6 mg, 51%, respectivamente). Dados analíticos para sulfamato de {(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(metilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-ciclopentil}metil (Composto I-40): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,18 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 5,53-5,42 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (br s, 3H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 3H), 2,12-1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 342 (AA padrão). Dados analíticos para sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il(metil)-amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil (Composto I-6) ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,28 (s, 1H), 7,54 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 4H), 7,02 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 5,58 (ddd, J = 5,2, 8,9, 17,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 3,3, 3,3 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 7,4, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,5, 9,7 Hz, 1H), 3,23-2,96 (m, 6H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,42-2,05 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,89 min, ES^+ 458 (AA padrão).

Exemplo 13: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[4-(benzilamino)-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-13)

Etapa a: 4-cloro-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma solução agitada de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,00 g, 19,5 mmols) em AcCN (148 mL) foi adicionado Selectfluor® bis(tetrafluoroborato) de (1-Clorometil-4-flúor-1,4-

diazoniabiciclo[2,2,2]octano), 10,4 g, 29,4 mmols) e AcOH (29,8 mL, 524 mmols), e então deixou-se a mistura agitar por 26 horas a 70°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Após esfriar à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada a vácuo e evaporada com tolueno seco (2 x 30 mL). O resíduo foi dissolvido em uma solução de 50% de DCM em EtOAc e filtrada através de um chumaço de sílica-gel que foi completamente lavado. Filtrado foi concentrado a vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 30% de EtOAc em DCM para produzir o composto do título com um sólido marrom-claro (1,22g, 36%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 243 (AA padrão).

Etapa b: sulfamato de {[1S,2S,4R)-4-[4-(benzilamino)-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-31)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando benzilamina e 4-cloro-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d] na etapa c. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,09 (s, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,50-5,42 (m, 1H), 4,76 (br s, 2H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,8-9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,2-9,8 Hz, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,29 (ddd, J = 1,5-8,0 Hz, 14,0 Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,98 (ddd, J = 5,0, 9,4,14,0 Hz, 1H) LC/MS: R_t = 1,56 min, ES^+ 436 (AA padrão).

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

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo la-k usando ciclohexanemetilamina na etapa c. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 8,08 (s, 1H), 7,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,47-5,35 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,32 (br s, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,36-2,15 (m, 3H), 2,01 (ddd, J = 4,9, 9,2, 14,3 Hz, 1H), 1,88-1,60 (m, 6H), 1,36-1,15 (m, 3H), 1,06-0,91 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,60 min, ES^+ 424 (AA padrão).

Exemplo 15: sulfamato de ((IS,2R,3S,4R)-4-14-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metils (Com-

posto I-17)

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

A uma solução de (4aS,6R,7R,7aR)-6-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(4-metoxifenil)-7-metilhexahidrociclopenta[d]-[l,3]dioxin-7-ol (312 mg, 0,594 mmol, conforme preparado seguindo o procedimento no Exemplo 1a-d, usando (S)-(+)-1-aminoindano na etapa c) em THE (1,17 mL) e água (1,17 mL) foi adicionado AcOH (3,51 mL, 61,7 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% MeOH em DCM para render o composto do título como um sólido branco (182 mg, 76%). LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 381 (FA padrão).

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

A uma suspensão de (1R,2S,3R, 5S)-3-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (63,8 mg, 0,168 mmol) and 2,2-dimetoxipropano (0,103 mL, 0,838 mmol) em acetona (2,10 mL) foi adicionado monohidratado de ácido de p-toluenossulfônico (31,9 mg, 0,168 mmol) com agitação rápida. A solução resultante foi agitada durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (1,00 mL) e o volume foi reduzido a vácuo. A solução foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 10 a 60% de EtOAc em hexanos para render o composto do título como um sólido branco (49,6 mg, 70%). LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 421 (FA padrão).

Etapa c: sulfamato de ((1S,2R,3S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-

ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]-2,3-dihidroxiciclopentil)metila (Composto I-17)

A uma suspensão de ((3aR,4S,6R,6aS)-6-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,2-dimetiltetrahidro-3aH-ciclopenta[d][l,3]- dioxol-4-il)metanol (45,9 mg, 0,109 mmol) e piridina (0,0180 mL, 0,222 mmol) em AcCN (1,10 mL) e DCM (0,500 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada gota a gota uma solução 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN (0,110 mL, 0,220 mmol, conforme preparado em 1j). A suspensão foi agitada por 2 h e foi adicionado mais 2,00 M de clorossulfonamida em solução de AcCN (0,150 mL, 3,00 mmols). Após 5 min a reação foi resfriada bruscamente com MeOH (1,00 mL) e o solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM para render o composto do título como um sólido branco (23,1 mg, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,04 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,67 (br s, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 3,8, 9,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 2,0,9,9 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,27- 3,20 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 0,94 min, ES^+ 460 (FA padrão).

Exemplo 16: sulfamato de (1R,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metila e sulfamato de ((1S,3S)-3-{4-[(1S))-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-ciclopentil)metila (Compostos I-20 e I-11)

Etapa a: (1S,2R,3S,5R)-3-((terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)-5-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentano-1,2-diol

Uma solução de (1R,2S,3R,5S)-3-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (166 mg, 0,436 mmol, conforme preparado no Exemplo 15a), cloreto de terc-butildimetilsilila (69,0 mg, 0,458 mmol), 1H-imidazol (44,6 mg, 0,654 mmol) em DMF (2.00 mL) foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 2 horas cloreto de terc-butildimetilsilila adicional (6,00 mg, 0,0365 mmol) foi adi-

cionado e a solução foi agitada por uma 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com água e extraída com EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo filtrado através de um tampão de sílica-gel eluindo com 60% de EtOAc em hexanos para render o composto do título como um sólido esbranquiçado (179 mg, 83%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 495 (FA padrão).

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

A uma solução de (IS,2R,3S,5R)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-5-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol (179 mg, 0,362 mmol) em DMF (2,00 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado l,l'-tiocarbonildiimidazol (72,3 mg, 0,406 mmol) e a solução foi aquecida a 80°C por 3 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatograafia de sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% EtOAc em hexanos para render o composto do título (158 mg, 81%). LC/MS: R_t = 2,24 min, ES^+ 538 (FA padrão).

Etapa c: 7-[(1R,4R)-4-({terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopent-2-en-1-il]-N-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

A uma solução de (3aR,4S,6R,6aS)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-6-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}tetrahidro-3aH-ciclopenta[d][l,3]dioxol-2-tiona (138 mg, 0,257 mmol) em THF (0,860 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado 1,3-dimetil-2-fenil-l,3,2-diazafosfolidina (0,147 mL, 0,793 mmol) gota a gota. A solução foi agitada por 10 min a 0°C e então à temperatura ambiente por 5 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 20% EtOAc em hexanos para render o composto do título como um óleo claro (~70% de pureza, 81,9 mg, 48%). LC/MS: R_t = 2,10 min, ES^+ 462 (FA padrão).

Etapa d: ((1R,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino1-7H-pirrolo[2,3-

d]-pirimidin-7-il)ciclopent-2-en-1-il)metanol

A uma solução de 7-[(1R,4R)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-metil)ciclopent-2-en-1-il]-N-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (81,9 mg, 0,178 mmol) em piridina (0,800 mL) e THF (0,800 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado hidrofluoreto de piridina gota a gota (0,0500 mL, 0,555 mol). A solução foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi resfriada bruscamente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e diluída com EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 5% de MeOH em DCM para render o composto do título como um sólido branco (~70% de pureza, 35,7 mg, 41%). LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 347 (FA padrão).

Etapa e: sulfamato de ((1R,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il]ciclopent-2-en-1-il)metila (Composto I-20)

A uma suspensão de ((1R,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metanol (35,7 mg, 0,103 mmol) e piridina (0,0417 mL, 0,515 mmol) em AcCN (1,00 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada gota a gota uma solução 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN (0,260 mL, 0,520 mmol, conforme preparado em 1j). A solução foi agitada por 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e separada entre água e EtOAc. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2 x20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 5% de MeOH em DCM para render o composto do título como um sólido (28,9 mg, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8,36 (s, 1H), 7,35 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 3H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,14-

6,12 (m, 1H), 6,04-5,97 (m, 2H), 5,89 (br s, 1H), 4,19 (dd, J = 1,2, 6,0 Hz, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 426 (FA padrão).

Etapa f: sulfamato de ((IS,3S)-3-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila (Composto I-11)

Sulfamato de uma suspensão de ((1R,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopent-2-en-1-il)metila (17,3 mg, 0,0406 mmol) e 10% de paládio sobre carbono (8,60 mg) em EtOAc (0,500 mL) foram colocados sob uma atmosfera de hidrogênio. Após 3 horas o frasco foi purgado com nitrogênio e a suspensão foi filtrada através de Celite eluindo com EtOAc para render o composto do título como um sólido branco (10,8 mg, 62%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 8,36 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29-7,15 (m, 3H), 7,00 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 5,41 (br s, 2H), 5,23-5,15 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 5,8, 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 6,2, 9,8 Hz, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09-1,93 (m, 3H), 1,66-1,57 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 428 (FA padrão).

Exemplo 17: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino}-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-1-il)ciclopentil]metila (Composto I-41)

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

4-Cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1,14 g, 7,43 mmols), (5-metil-3-isoxazolil)metilamina (1,00 g, 8,92 mmols) e DIPEA (1,94 mL, 11,1 mmols) foram adicionados a 1-butanol (9,13 mL). A mistura foi aquecida a 190°C por 1600 segundos usando MWI em três partidas. As reações combinadas foram concentradas a vácuo para dar um óleo marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc para render o composto do título como um sólido amarelo (1,22 g, 72%). LC/MS: R_t = 0,63 min, ES^+ 230 (FA padrão).

Etapa b: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(5-metilisoxazol-3-il)metil] amino)-1H-pirrolo-[2,3-d]piridazin-1-il) ciclopentil] metila (Composto I-41)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1d-k usando N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina na etapa d. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,22 (s, 1H), 7,26 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,55-5,44 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,59 (br s, 1H), 4,42 (dd, J = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 7,4, 9,8 Hz, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,40-2,22 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,89 min, ES^+ 423 (FA padrão).

Exemplo 18: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-Anilino-1H-pirrolo[2,3-d]piridazin-1-il]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-39)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 17a-b usando anilina na etapa a. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 7,5, 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,50-5,39 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4.34 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,37-2,15 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 404 (FA padrão).

Exemplo 19: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[2-(trifluorometil) benzil]amino)-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil}metila (Composto I-47)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 17a-b usando 2-(trifluorometil)benzilamina na etapa a. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,08 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,50-5,36 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,27 (q, J = 1,6, 3,3 Hz, 1H), 2,94-2,73 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,25 min, ES^+ 486 (FA padrão).

Exemplo 20: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-25)

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

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-g usando ciclopropilmetilamina na etapa c. LC/MS:

R_t = 0,90 min, ES^+ 303 (FA padrão).

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

(IS,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentanol (280 mg, 0,923 mmol) foi agitado em DMF (3,00 mL). Cloreto de terc-butildimetilsilila (698 mg, 4,63 mmols) foi adicionado seguido de 1H-imidazol (142 mg, 2,08 mmols) e 4-(dimetilamino)-piridina (10,0 mg, 0,0818 mmol). A reação foi agitada por 1 hora e então diluída com água e extraída com EtOAc (3 x15 mL). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada a vácuo. O óleo resultante foi seco sob alto vácuo durante a noite. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 15 % de EtOAc em hexanos para render o composto do título (203 mg, 41 %). LC/MS: R_t = 2,16 min, ES^+ 531 (FA padrão).

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

7-[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]-óxi}metil)ciclopentil]-N-(ciclopropilmetil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,188 mmol) foi dissolvido em THF (0,900 mL) e piridina (0,900 mL). Hidrofluoreto de piridina (7 gotas) foi adicionado e a reação foi agitada por 5 horas. Hidrofluoreto de piridina adicional (3 gotas) foi adicionado e a reação foi agitada por 2 horas antes de ser resfriada bruscamente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída usando EtOAc (3 x 10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados, e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (47,0 mg, 50 %). LC/MS: R_t = 1,53 min, ES^+ 417 (FA padrão).

Etapa d: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila

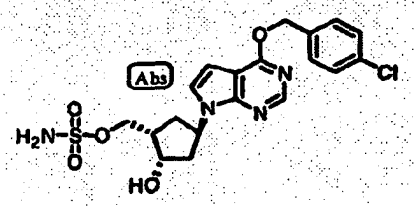
((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-

[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol(74,0 mg, 0,178 mmol) foi dissolvido em AcCN (3,50 mL) e resfriado a 0°C. TEA (0,0500 mL, 0,355 mmol) foi adicionado seguido de uma solução 2,00 M de clorossulfonamida em AcCN (0,178 mL, 0,356 mmol, conforme preparado em 1j). A reação foi agitada por 2 horas, resfriada bruscamente com MeOH e concentrada a vácuo. O material foi empregado na próxima etapa sem purificação posterior. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 496 (FA padrão).

Etapa e: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(ciclopropilmetil) amino]-7H-pirrolo[2,3-d] pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-25)

sulfamato de ((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(ciclopropilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila (88,0 mg, 0,178 mmol) foi dissolvido em THF (1,00 mL) e piridina (3,00 mL). Hidrofluoreto de piridina (12 gotas) foi adicionado e a reação foi agitada por 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente usando uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída usando EtOAc (3 x 10 mL), e os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados, e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com 5% MeOH em DCM. O composto foi repurificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com 10% MeOH em DCM para render o composto do título (3,00 mg, 4,4%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,05 (s, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,33 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83-2,68 (m, 1H), 2,35-2,08 (m, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,33-1,03 (m, 3H), 0,93-0,77 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 382 (FA padrão).

Exemplo 21: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil)óxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirirnidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-34)



Etapa a: 4-[(4-clorobenzil)óxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma solução 0,375 M de hidróxido de potássio aquoso (26,2 mL, 9,83 mmols)foi adicionado (4-clorofenil)metanol (464 mg, 3,26 mmols) e a mistura foi aquecida a 80°C por 30 min Então 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 3,26 mmol)foi adicionada e a mistura foi ao refluxo a 130°C. Após 6 h, (4-clorofenil)metanol adicional (100 g, 0,701 mmol) foi adicionado e a solução foi aquecida a 115°C durante a noite. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e diluída com água. A solução foi então extraída com EtOAc (2x) e DCM (2x). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas a vácuo. O óleo bruto resultante foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 5 a 30% de EtOAc em DCM para render o produto como um sólido branco (210 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1,72 min, ES^+ 260 (FA padrão).

Etapa b: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil) óxi]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-34)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1d-g e então no Example 2i-j, usando 4-[(4-Clorobenzil)óxi]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina na etapa 1d. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,35 (s, 1H), 7,51-7,34 (m, 5H), 6,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,54-5,46 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,8, 10,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 453 (FA padrão).

Exemplo 22: {(IS,2S,4R)-4-[4-(benzilsulfanil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato (Composto I-32)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-d e g-j. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,54 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 3H), 7,28-7,14 (m, 3H), 6,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,51-5,43 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,62 (s, 2H), 2,32-2,15 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,97 min, ES^+ 435 (FA padrão).

Exemplo 23: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(4-Clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-45)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento

descrito no Exemplo 2a-j usando 4-clorobenzilamina na etapa f. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,10 (s, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,47-5,39 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 8,3, 9,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 6,8, 10,0 Hz, 1H), 3,35-3,33 (m, 2H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,39 min, ES^+ 452 (FA padrão, método de pureza prolongada).

Exemplo 24: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(3-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-51)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando 3-clorobenzilamina na etapa f. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,22 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 5H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,56-5,48 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,42-2,26 (m, 3H), 2,15-2,08 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 452 (FA padrão).

Exemplo 25: sulfamato de (IS,2S,4R)-4-{4-[(4-Cloro-2-metilbenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-48)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando 4-cloro-2-metilbenzilamina na etapa f. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,12 (s, 1H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,50-4,47 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,33-2,19 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,11 min, ES^+ 466 (FA padrão).

Exemplo 26: sulfamato de ((IS,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{4-[(2-metoxibenzil)amino]-7H-pirrolo[2-d]pirimidin-7-il}-ciclopentil)metila (Composto I-43)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando 2-metoxibenzilamina na etapa f. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,08 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 0,8, 7,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,47-5,39 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 3H), 2,06-

1,99 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 448 (FA padrão).

Exemplo 27: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(3,4-diclorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-24)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando 3,4-diclorobenzilamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,15 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 486 (FA padrão).

Exemplo 28: sulfamato de ((IS,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{4-[(IS)-I,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila (Composto I-37)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (S)-(+)-I,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,16 (s, 1H), 7,26-7,07 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,56-5,50 (s, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,93-2,76 (m, 3H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,17-1,82 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 458 (FA padrão).

Exemplo 29: sulfamato de ((IS,2S,3S,4R)-4-{4-[(4-clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2,3-dihidroxiciclopentil)metila (Composto I-22)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j e g-j usando 4-clorobenzilamina na etapa f. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 8,11 (s, 1H), 7,34-7,21 (m, 5H), 6,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,06-4,97 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,51 (dd, J =3,6, 9,2, 1H), 4,40 (dd, J = 8,0, 9,6 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,46 min, ES^+ 468 (AA padrão).

Exemplo 30: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{6-[(4-clorobenzil)amino]-9H-purin-9-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-23)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-f e Exemplo 2h-j, usando 4-clorobenzilamina e 6-

cloro-9H-purina na etapa lc. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 5,31-5,22 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51-4,49 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,6 Hz, 1H), 4,23-4,17 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 453 (AA padrão).

Exemplo 31: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-metil-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-46)

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

Um solução 3,00 M de cloreto de magnésio em THF (13,0 mL, 39,0 mmols) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,50 g, 16,3 mmols) e acetilacetonato férrico (700 mg 1,98 mmol) em THF (30,0 mL) sob uma atmosfera de argônio. A mistura de reação resultante foi agitada à temperatura ambiente por 8 horas. A mistura foi derramada sobre uma mistura de gelo (100 mL) e cloreto de amônio (1,00 g) e a mistura foi extraída com clorofórmio. Os voláteis foram removidos a vácuo, e a cromatografia de coluna C-18 eluindo com um gradiente de 0 a 60% AcCN em água com 0,1% AA rendeu o composto do título (1,50 g, 69%). LC/MS: R_t = 0,94 min, ES^+ 134 (AA padrão).

Etapa b: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-metil-7H-pirrolo [2,3-d]pirimidin-7-il) ciclopentil]-metila (Composto I-46)]

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-k usando 4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina na etapa c. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8,69 (s, 1H), 7,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,63-5,51 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,9 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,5, 9,9 Hz, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,36-2,05 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 0,50 min, ES^+ 327 (FA padrão).

Exemplo 32: sulfamato de {(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(2-feniletil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-28)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 31a-b usando cloro(2-feniletil)magnésio na etapa a. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 5H), 6,57 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,55-5,46 (m, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 4,35

(dd, J = 7.8, 9,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,5, 9,6 Hz, 1H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,10-3,04 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,31-2,01 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,56 min, ES^+ 417 (AA padrão).

Exemplo 33: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-[4-(2-metil-2-fenilpropil]amino)-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-50)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 31a-b usando cloro(2-metil-2-fenilpropil)magnésio na etapa a. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,62 (s, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,56-5,47 (m, 1H), 4,49-4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,43 (s, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,59 min, ES^+ 445 (AA padrão).

Exemplo 34: sulfamato de {(IS,2S,4R)-4-[4-(Acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil]metila e sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil (Compostos I-9 e I-18)

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

Uma solução de N-(2,4-dimetoxibenzil)-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (123 mg, 0,238 mmol, preparada seguindo o procedimento no Exemplo 1a-f usando 2,4-dimetoxibenzilamina na etapa c) e AcOH (1,00 mL, 17,6 mmols) em água (0,500 mL) e THF (0,500 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e a purificação por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM rendeu o composto do título (43,0 mg, 73%). LC/MS: R_t = 0,15 min, ES^+ 249 (FA padrão).

Etapa b: (1S,2S,4R)-4-(4-Amino-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentanol

A uma solução de (1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-

d]pirimidin-7-il)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (43,0 mg, 0,173 mmol) e imidazol (25.,0 mg, 0,367 mmol) em DMF seco (2,00 mL) em 0°C foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (29,0 mg, 0,192 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e concentrada a vácuo, o resíduo foi dissolvido em água e extraído com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados a vácuo para render o composto do título (50,8 mg, 81%), que foi empregado sem purificação posterior. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 364 (FA padrão).

Etapa c: (IS,2S,4R)-4-[4-(Acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil acetato

A uma solução de (1S,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentanol (125 mg, 0,345 mmol) em piridina (2,00 mL) a 0°C foi adicionado anidrido acético (0,380 mL, 4,03 mmols). A solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com DCM e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (47,8 mg, 31%). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 447 (FA padrão).

Etapa d: acetato de (IS,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentila

A uma solução de acetato de (1S,2S,4R)-4-(4-Acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentila (47,0 mg, 0,105 mmol) em uma mistura de THF (2,00 mL) e pridina (2,00 mL) foi adiciondo hidrofluoreto de piridina (10 gotas). Após 2 horas, hidrofluoreto de piridina adicional (15 gotas) foi adicionado e a solução agitada por 2 horas adicionais. A reação foi resfriada bruscamente através da adição e solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extraída com EtOAc (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10 % de MeOH em DCM para render o

composto do título (29,0 mg, 83%). LC/MS: R_t = 0,76 min, ES^+ 333 (FA padrão).

Etapa e: acetato de (1S,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-{[(aminossulfonil)óxi]metil}ciclopentila

Uma solução de acetato de (IS,2S,4R)-4-[4(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-(hidroximetil)ciclopentila (63,0 mg, 0,190 mmol) e piridina (0,0800 mL, 0,989 mmol) em AcCN (5,00 mL) a 0°C foi agitada por 15 min Uma solução 0,641 M de clorossulfonamida em AcCN (0,640 mL, 0,410 mmol, conforme preparado em 1j) foi então adicionada vagarosamente. Após 2 horas uma outra porção da solução clorossulfonamida (0,72 mL, 0,462 mmol) foi adicionada e a reação foi agitada por 1 hora. A reação foi então concentrada a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM para render o composto do título (78,0 mg, 100%). LC/MS: R_t = 0,81 min, ES^+ 412 (FA padrão).

Etapa f: sulfamato de {(IS,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metila e sulfamato de [(IS2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Compostos I-9 e I-18)

A acetato de (IS,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-{[(aminossulfonil)óxi]metil}ciclopentila puro (78,0 mg, 0,190 mmol) foi adicionada uma solução 7 M de amônia em MeOH (5,00 mL) e agitada à temperatura ambiente durante a noite. O LC/MS mostrou conversão parcial ao composto intermediário monoacetilado, o produto desejado e algum material de partida remanescente. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de fase reversa para render sulfamato de {(IS,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metila (0,900 mg, 1,3%) e sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (6,50 mg, 11%). Dados analíticos para sulfamato de {(IS,2S,4R)-4-[4-(acetilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-9): ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,48 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J =

3,8,1H), 5,65-5,48 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,40-4,27 (m, 1H), 4,24-4,11 (m, 1H), 2,98-2,80 (m, 1H), 2,42-2,13 (m, 6H), 2,18-1,93 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,98 min, ES^+ 370 (FA padrão). Dados analíticos para [(IS,2S,4R)-4-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato (Composto I-18) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,09 (s, 1H), 7,30 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,51-5,41 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,39-4,33 (m,1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,33-2,18 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 328 (FA padrão).

Exemplo 35: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-26)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando I-(l,3-benzodioxol-5-il)metanamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,09 (s, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,79 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 5,45-5,35 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3,7.,3 Hz, 1H), 2,86-2,70 (m, 1H), 2,35-2,10 (m, 3H), 2,05-1,94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 462 (FA padrão).

Exemplo 36: sulfamato de ((IS,2S,4R)-2-Hidróxi-4-{4-[(I-naftilmetil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-38)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando I-(I-naftil)metanamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,13 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,15 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,45-5,37 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 7,4 Hz, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 468 (FA padrão).

Exemplo 37: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróx-4-(4-{[4-(trifluorometil)bem-zil]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-8)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando l-[4-(trifluorometil)fenil]metanamina na etapa f ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,08 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,43-5,34 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,33 (dd, J = 2,1, 7,6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 2,3, 7,4 Hz, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,31-2,10 (m, 3H), 2,05-1,97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,33 min, ES^+ 486 (FA padrão).

Exemplo 38: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[4-cloro-2-(trifluorometil)benzil]amino}-7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-42)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando l-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]metanamina na etapa f. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,11 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,46 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,48-5,39 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,36 (dd, J = 2,1, 7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 2,3, 7,4 Hz, 1H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,38-2,12 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 520 (FA padrão).

Exemplo 39: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(2,4-diclorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirirnidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-19)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando l-(2,4-diclorofenil)metanamina na etapa f. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,10 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H),5,54-5,37(m, 1H), 4,92-4,74 (s, 2H), 4,49 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 2,1, 7,6 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,37 min, ES^+ 488 (FA padrão).

Exemplo 40: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(3,5-diclorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-16)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando l-(3,5-diclorofenil)metanamina na etapa f. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,10 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,19 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6-58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,49-5,35 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,45 (br

s, 1H), 4,33 (dd, J = 2,1, 7.,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 2,4, 7,3 Hz, 1H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1-38 min, ES^+ 488 (FA padrão).

Exemplo 41: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-Hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-52)

Etapa a: [(1R,2S)-2-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butila

(1R,2S)-1-Aminoindan-2-ol (1,83 g, 12,3 mmols) foi dissolvido em DCM (70,0 mL) e TEA (3,42 mL, 24,5 mmols) foi adicionado. Diterc-butildicarbonato (2,81 g, 12,9 mmols) foi adicionado à temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada por 5 h. A solução foi concentrada a vácuo e purificada via cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% EtOAc em hexanos para render o composto do título (3,12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 250 (AA padrão).

Etapa b: [(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butila

Uma mistura de [(1R,2S)-2-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-carbamato de terc-butila (680 mg, 2,73 mmols), DMF (21,1 mL), monóxido de bário (5,02 g, 32,7 mmols), hidróxido de bário (2,80 g, 16,4 mmols) e iodometano (1,70 mL, 27,3 mmols) foi agitada durante a noite. LC/MS não mostrou material de partida. A reação foi resfriada bruscamente via adição de solução de cloreto de sódio saturada e foi extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água (3x) seca sobre sulfato de sódio e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (178 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 264 (AA padrão).

Etapa c: (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina

A [(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butila (253 mg, 0,961 mmol) foi adicionada uma solução 4,00 M de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (5,00 mL) e a mistura foi agitada por 10 min, depois disso explodiu um sólido branco. A suspensão foi concentrada a vácuo e co-evaporada com tolueno para render um sólido branco, que foi dissolvido em água. A solução foi ajustada ao pH 10 através da adição de carbonato de

sódio. A mistura foi então extraída com éter dietílico (3 x 30 mL) e os extratos orgânicos foram concentrados no vácuo para render o composto do título (150 mg, 99%). LC/MS: R_t = 0,85 min, ES^+ 164 (AA padrão).

Etapa d: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-52)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,20 (s, 1H), 7,27-7,14 (m, 5H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 5-2 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 3,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,31-4.,28 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 3,31-3,29 (m, 4H) 3,19-3,05 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,08-2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,46 min, ES^+ 474 (AA padrão).

Exemplo 42: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4[(4-{[(IS)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila e sulfamato de –[(IS,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Compostos I-14 e I-21)

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

A uma solução de 3,3-dimetilindan-1-ona (1,16 g, 7,21 mmols) e cloridrato de hidroxilamina (1,31 g, 18,8 mmols) em MeOH (20,0 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (765 mg, 19,1 mmols) em água (10,0 mL). A mistura foi aquecida a 80°C por 2 h. A reação resfriada foi concentrada a vácuo e separada entre DCM e água. A camada orgânica foi separada e concentrada a vácuo para render o composto do título como um óleo (1,23 g, 97%). LC/MS: R_t = 1,61 min, ES^+ 176 (AA padrão).

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

3,3-Dimetilindan-1-ona oxima (1,22 g, 6,96 mmols) foi dissolvida em MeOH (20,0 mL) e paládio (10 por cento em peso em carbono, 50% água úmida, 148 mg) foi adicionado. A reação foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio e agitada durante a noite. A mistura foi então filtrada através de Celite, lavada com MeOH e os filtrados concentrados no vácuo para

render o produto como um óleo cinza (1,12g, 100%). LC/MS: R_t = 1,04 min, ES^+ 162 (AA padrão).

Etapa c: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-([(IS)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro)-1H-inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila e sulfamato de –[(IS,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Compostos I-14 e I-21)

Os compostos do título foram preparados seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-g e então o Exemplo 2i-j usando 3,3-dimetilindan-1-amina na etapa 1c. A mistura foi separada em seus diastereômeros componentes via HPLC quiral (Chiralpac -AS-RH, 20 mm ID x 250 mm, coluna de 5 mícrons eluindo com 55% de água em AcCN com 0,1% AA a 6 mL/minuto): Pico A – 21,4 min, sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila, R-enanciômero (Composto I-21). Pico B – 22,6 min, sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila, S-enanciômero (Composto I-14). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 8,16 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,38 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4,9,6 Hz, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 7,3, 12,4 Hz, 1H), 2,37-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 4,5, 9,2,13,9 Hz, 1H), 1.,93 (dd, J = 9,1,12,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,66 min, ES^+ 472 (AA padrão).

Exemplo 43: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-14), Síntese quiral

Etapa a: (2R)-2-{ [(IS)-33-Dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-2-feniletanol`

A uma solução de 3,3-dimetilindan-1-ona (925 mg, 5,77 mmols) e (R)-(-)-2-fenilglicinol (893 mg, 6,51 mmols) em tolueno (10,0 mL) foi adicionado ácido p-toluenossulfônico monohidratado (62,5 mg, 0,328 mmol). A reação foi aquecida ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio por 90 min

Neste ponto, a mistura foi resfriada e diluída com tolueno (10,0 mL). A mistura foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água. A camada orgânica foi concentrada a vácuo e o resíduo foi dissolvido em THF (10,0 mL) e resfriado a 0°C. Ácido acético (1,13 mL, 19,9 mmols) foi adicionado, seguido de borohidreto de sódio (251 mg, 6,64 mmols) e deixou-se a reação aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi separada entre DCM e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi concentrada e a cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 5 a 35% de EtOAc em DCM rendeu o composto do título (1,49 g, 74%). LC/MS: R_t = 1,92 min, ES^+ 282 (AA padrão).

Etapa b: (1S)-3,3-Dimetilindan-1-amina

Uma solução de (2R)-2-{[(IS)-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-2-feniletanol (1,44 g, 5,13 mmols) em MeOH (40,0 mL) foi adicionada a uma solução agitada de tetraacetato de chumbo (3,75 g, 8,03 mmol) em MeOH (60,0 mL) a 0°C gota a gota durante 20 min Após agitação por 45 min, a reação foi resfriada bruscamente via adição de uma solução a 10% de carbonato de sódio em água (76,0 mL) e a mistura foi agitada por 10 min DCM (200 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (50,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo e o resíduo foi dissolvido em etanol (190 mL) e tratado com uma solução aquosa a 10,4 M de ácido clorídrico (5,70 mL, 59-3 mmols). A mistura resultante foi então aquecida ao refluxo por 16 h. A reação resfriada foi concentrada no vácuo e separada entre água (150 mL) e éter dietílico (50,0 mL). A camada aquosa foi ajustada ao pH 10 via adição de carbonato de sódio e extraída com dietil éter (3 x 50,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas no vácuo e cromatografia em sílica-gel eluída com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, para render o composto do título como um óleo amarelo-claro (420 mg, 51%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 7,34-7,14 (m, 4H), 4,45-4.,37 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 7,1, 12,4 Hz, 1H), 1,73 (br s, 2H), 1,60 (dd, J = 8,7,12,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

Etapa c: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(4-{(1S)-3,3-Dimetil-2,3-dihidro-1H-

inden-1-il]amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-14)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo Ia-g e então o Exemplo 2i-j usando (1S)-3-dimetilindan-1-amina na etapa Ic. HPLC quiral mostrou co-eluição com o composto sintetizado no Exemplo 42c, Pico B. Dados analíticos idênticos ao Exemplo 42c.

Exemplo 44: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-5-Cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila, Sal de Potássio (Composto I-27)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 43a-b e o Exemplo 2f-j usando 5-cloroindan-1-ona na etapa 43a e (IS)-5-cloroindan-1-amina na etapa 2f. O sal de potássio foi formado seguindo o procedimento escrito no Exemplo 11. ^{1}H RMN (CD_3OD, 300 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,28-7,10 (m, 4H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,44 (qd, J = 4,6, 8,3 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,3, 8,6,15,9 Hz, 1H), 2,98-2,71 (m, 2H), 2,64 (dtd, J = 3,5,7,7,11,2 Hz, 1H), 2,38-2,14 (m, 3H), 2,05 (dd, 7 = 4,4, 8,6 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,58 min, ES^+ 478 (AA padrão).

Exemplo 45: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-5-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-36).

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 usando 5-fluoroindan-1-ona. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,99-6,85 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,49 (t, J = 3,6 Hz 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,56 min, ES^+ 462 (AA padrão).

Exemplo 46: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-33)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 usando 5-bromoindan-1-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,17 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,49-5,41 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,38 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4.,20 (dd, J = 7,4,9,7 Hz, 1H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,64 min, ES^+ 524 (AA padrão).

Exemplo 47: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(4-Clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidróxi-2-metilciclopentil)metila (Composto I-5)

Etapa a: (IS,5S)-5-({[terc-butil(difenil)silil]óxi)metil)ciclopent-2-en-1-ol

A uma solução de (IS,5S)-5-(hidroximetil)ciclopent-2-en-1-ol (1,14 g, 9,99 mmols) em DCM (50,0 mL) foi adicionado TEA (4,18 mL, 30,0 mmols) e DMAP (60,0 mg, 0,491 mmol). A solução foi resfriada a 0°C, terc-butilclorodifenilsilano (3,90 mL, 15,0 mol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. TLC indicou conversão completa, e a reação foi resfriada bruscamente pela adição de MeOH (1,00 mL). A concentração no vácuo e a cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexanos renderam o composto do título (2,88 g, 86%). LC/MS: R_t = 2,51 min, ES^+ 353 (AA padrão).

Etapa b: (5S)-5-({[terc-Butil(difenil)silil]óxi}metil)ciclopent-2-en-1-ona

(IS,5S)-5-({[terc-butil(difenil)silil]óxi)metil)ciclopent-2-en-1-ol (460 mg, 1,30 mmol) foi dissolvido DCM (15,0 mL) e dicromato de piridínio (1,47 g, 3,91 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, até o ponto da LC/MS que indicou a conversão completa. A mistura foi diluída com DCM (15,0 mL), filtrada e concentrada no vácuo. A cromatografia em sílica-gel eluindo com 0 a 50% de EtOAc em hexanos rendeu o composto do título (400 mg, 79%). LC/MS: R_t = 2,42 min, ES^+ 351 (AA padrão).

Etapa c: (IS,5S)-5-({[terc-Butil(difenil)silil]óxi}metil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol

Uma solução de (5S)-5-({[terc-Butil(difenil)silil]óxi)metil)ciclopent-2-en-1-ona (250 mg, 0,713 mmol) em éter dietílico (10,0 mL) sob uma at-

mosfera de nitrogênio foi resfriada a -40°C e uma solução a 1,60 M de metil-lítio em éter dietílico (0,579 mL, 0,926 mmol) foi adicionada vagarosamente e a mistura foi agitada a -40°C por 3 h. O TLC indicou conversão completa, e a reação foi resfriada bruscamente via adição de cloreto de amônio aquoso saturado (5,00 mL), extraída com EtOAc (3 x 10,0 mL), seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada no vácuo. A cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos rendeu o composto do título (190 mg, 73%) A estereoquímica do produto foi confirmada usando análise ROESY. LC/MS: R_t = 2,55 min, ES^+ 367 (AA padrão).

Etapa d: (IS,5S)-5-(Hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol

A uma solução de (IS,5S)-5-({[terc-butil(difenil)silil]óxi}metil)-1-meticiclopent-2-en-1-ol (560 mg, 1,53 mmol) em THF (29,5 mL) a 0°C foi adicionado de fluoreto de tetra-n-butilamônio a 1,00 M em THF (3,06 mL, 3,06 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h., até o ponto em que o solvente foi concentrado no vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 50 a 100% de EtOAc em hexanos para render o composto do título (181mg, 92%). LC/MS: R_t = 0,76 min, ES^+ 129 (AA padrão).

Etapa e: (IS,2R,3S,5S)-3-(Hidroximetil-2-metil-6-oxabiciclo[3,1,0]hexan-2-ol

A uma solução de (1S,5S)-5-(Hidroximetil)-1-metilciclopent-2-en-1-ol (0,181 g, 0,00141 mol) em DCM (18,0 mL) foi adicionado bicarbonato de sódio (237 mg, 2,82 mmols) e a mistura foi resfriada a 0°C. A essa mistura foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (380. mg, 1,69 mmol) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. O solvente foi removido no vácuo e a cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% EtOAc em DCM rendeu o composto do título (200 mg, 98%). LC/MS: R_t = 0,52 min, ES^+ 145 (AA padrão).

Etapa f: (IaS,IbR,5aS,6aS)-3-(4-Metoxifenil)-Ib-metilhexahidrooxireno[4,5]-ciclopenta[1,2-d][1,3]dioxina

A uma solução de (IS,2R,3S,5S)-3-(hidroximetil)-2-metil-6-oxabiciclo[3,1,0]-hexan-2-ol (200 mg, 1,39 mmol) em DCM (13,0 mL) a 0°C foi adicionado dimetóxi(4-metoxifenil)metano (0,709 mL, 4,16 mmols) segui-

do de piridínio p-toluenossulfonato (35,0 mg, 0,139 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O TLC mostrou conversão completa. A cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexanos rendeu o composto do título (215 mg, 59%) LC/MS: R_t = 1,72 min, ES^+ 263 (AA padrão).

Etapa g: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-{4-[(4-Clorobenzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidróxi-2-metilciclopentil)metila (Composto I-5)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo Id-i usando (IaS,IbR,5aS,6aS)-3-(4-Metoxifenil)-1b-metilhexahidrooxireno-[4,5]ciclopenta[I,2-d][I,3]dioxina e 4-clorobenzilamina na etapa d. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 4H), 6,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,48-5,40 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,41 (dd, J = 6,0,10,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 8,2,10,0 Hz, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,39-2,16 (m, 4H), 1,47 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 466 (AA padrão).

Exemplo 48: sulfamato de ((IS,2R,4R)-4-[4-(IS)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidróxi-2-metilciclopentil)metila (Composto I-30)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 47 usando (S)-(+)-1-aminoindan na etapa g. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,25 (s, 1H), 7,48 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 5H), 6,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,61-5,56 (m, 1H), 5,50-5,43 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8,0, 10,0 Hz, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,39-2,07 (m, 5H), 1,48 (S, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,57 min, ES^+ 458 (AA padrão).

Exemplo 49: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[2-difluorometóxi]benzil)amino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-2)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando 2-difluorometoxibenzilamina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,10 (s, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,87 (t, J = 74,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,45-5,20 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz,

1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,03 min, ES^+ 484 (FA padrão).

Exemplo 50: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(5-etinil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-44)

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

A uma solução de 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d]-[I,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (363 mg, 0,995 mmol, conforme preparado no Exemplo 1a-f) em DCM (15,0 mL) foi adicionado N-iodossuccinimida (256 mg, 1,14 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 25 a 100% de EtOAc em hexanos rendeu o composto do título (253 mg, 52%) LC/MS: R_t = 2,03 min, ES^+ 492 (AA padrão).

Etapa b: 7-[(4aS,6R,7aS-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][3,1]dioxin-6-il]-4-metil-5-[(trimetilsilil)etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

A uma suspensão de 5-iodo-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)-hexahidrocidopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (337 mg, 0,685 mmol), iodeto de cobre(I) (26,0 mg, 0,137 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (48,0 mg, 0,0684 mmol) e DIPEA (0,240 mL, 1,38 mmol) em DMF (20,0 mL) foi adicionado etiniltrimetilsilano (188 mg, 1,91 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi resfriada bruscamente via adição de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas a vácuo. A cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 75% de EtOAc em hexanos rendeu o composto do título (314 mg, 99%) LC/MS: R_t = 2,38 min, ES^+ 462 (AA padrão).

Etapa c: 5-etinil-7-[(4aS,6-R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][1,3]-dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Carbonato de potássio (191 mg, 1,38 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d][I,3]dioxin-6-il]-4-metil-5- [(trimetilsilil)etinil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

(314 mg, 0,680 mmol) em MeOH (10,0 mL), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre $MgSO_4$, filtrada, e concentrada a vácuo para render o composto do título como um óleo (215 mg, 81%). LC/MS: R_t = 1,94 min, ES^+ 390 (AA padrão).

Etapa d: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-(5-etinil-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-44)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1g-j, usando 5-etinil-7-[(4aS,6R,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexahidrociclopenta[d]-[l,3]dioxin-6-il]-4-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina na etapa g. ^1H NMK (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,63 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 5,47-5,58 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5,9,5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 7,5,10,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 351 (AA padrão).

Exemplo 51: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-4-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-61)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,27 (s, 1H), 7,44 (d, J = 3,21 Hz, 1H) 7,30-7,24 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,5, 1H), 7,02 (t, J = 8,64, 8,64 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,93 Hz, 1H,), 5,67 (t, J = 6,99, 6,99 Hz, 1H), 5,56-5,48 (m, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 9,76, 7,49 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,75, 7,44 Hz, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,38-2,04 (m, 5H), ppm. LC/MS: R_t = 1,10 min, ES^+ 462 (FA padrão).

Exemplo 52: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-4,7-diflúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-62)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (S)-4,7-diflúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amina na etapa f. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,17 (s, 1H), 7,17 (d, J = 3,8

Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz,1H), 4,36 (dd, J = 7,5,9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3,9,8 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 480 (FA padrão).

Exemplo 53: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-63)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (R)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amina na etapa f. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,24-7,12 (m, 4H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,91 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,51-5,39 (m, 1H), 4,49 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 7,7, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3,9,8 Hz, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,38-2,17 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 478 (FA padrão).

Exemplo 54: sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-(4-((S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-64)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (S)-4-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il amina na etapa f. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,30 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 6,93 (Br,1H), 5,69-5,50 (m, 2H), 4,54-4,47 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J= 7,3, 9,5 Hz, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,40-2,06 (m, 5H). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES^+ 478 (AA padrão).

Exemplo 55: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(1R)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-65)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 usando 4-bromoindan-1-ona. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,17 (s, 1H), 7,39 (d, J =7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J =7,5 Hz, 1H),

7,19 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J =7,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J =3,6 Hz, 1H), 5,96 (t, J =7,8 Hz, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,48 (t, J =3,5 Hz, 1H), 4,37 (dd, J =7,6 Hz, 9,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J =7.3 Hz, 9,7 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J =3,2 Hz, 9,1 Hz, 16,3 Hz, 1H), 2,89 (td, J =8,4 Hz, 16,6 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2.65 (dtd, J =3,3 Hz, 8,0 Hz, 12,7 Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,05 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,66 min, ES^+ 524 (AA padrão).

Exemplo 56: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-4-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-66)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 usando 7-fluoroindan-1-ona. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d J = 7,5 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,48-5,39 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,36-2,18 (m, 3H), 2,14-1,98 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 462 (Ácido fórmico padrão).

Etapa a: l-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol

Magnésio (5,02 g, 0,206 mol) foi coberto com éter seco (50 mL; 0,5 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio. Iodeto (0,254 g, 0,001 mol) foi adicionado à reação, seguido de aproximamente 1 mL de uma solução de l-cloro-4-(clorometil)-benzeno (32,20 g, 0,200 mol) em éter (25,0 mL, 0,238 mol). Uma exoterma foi observada e a mistura alcançou o refluxo. A adição lente de solução foi continuada durante 90 minutos para manter um refluxo brando. Na adição completa, a reação foi aquecida por 30 minutos a 45°C. A reação foi então resfriada a 0°C. Isobutiraldeído (25,19 mL, 0,2774 mol) em éter (20 mL, 0,2 mol) foi então adicionado vagarosamente durante 2 horas a 0°C. Na adição completa, deixou-se a reação aquecer à temperatura ambiente e agitar durante a noite. A reação foi então resfriada bruscamente com gelo (200 g) e acidificada com 2M a HCl (100 mL). A fase orgânica foi separada e a aquosa foi extraída duas vezes com mais éter. A fase orgânica combinada foi evaporada e o resíduo foi purificado por cromatografia de síli-

ca-gel, eluindo com 0 a 10% de metanol em diclorometano para render o produto, 17,8 g (45%) ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 7,22 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 2,81 (dd, J =3,3 Hz, 13,7 Hz, 1H), 2,58 (dd, J =9,4 Hz, 13,7Hz, 1H), 1,74 (dt, J =6,5 Hz, 12,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 1H), l,00 (s, 3H), 0,98 (s, 3H).

Etapa b: 6-cloro-l,l-dimetilindano

Ácido sulfúrico concentrado (45,0 mL) foi adicionado à água (5,00 mL) cuidadosamente e deixou-se esfriar à temperatura ambiente. l-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-ol (17,8 g, 0,0896 mol) foi adicionado porção a porção durante 30 minutos. Após a adição, deixou-se a mistura agitar à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi então derramada sobre gelo e a camada aquosa foi extraída com éter. A fase orgânica foi lavada com água e então seca sobre sulfato de magnésio e concentrada para render o produto bruto. O resíduo foi purificado por filtração através de um tampão de sílica, eluindo com diclorometano, para render o produto, 12,6g (78%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCL_3$, δ): 7,10 (m, 3H), 2,85 (t, J =7,2 Hz, 1H), 1,94 (t, J =7,2 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H).

Etapa c: 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona

6-cloro-l,l-dimetilindano (2,19 g, 0,0121 mol) foi dissolvido em acetona (50 mL), e solução de sulfato de magnésio a 1,41 M em água (9,02 mL) foi adicionado, seguido de permanganato de potássio (3,83 g, 0,0242 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Água e isopropanol em proporção 1:1 foram então adicionados e agitados por 1 hora. A mistura foi então evaporada até um resíduo aquoso e acetato de etila foi adicionado. A mistura foi filtrada, lavando-se os sólidos coletados com EtOA, e os filtrados foram separados. A fase orgânica combinada foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 20 a 100% de diclorometano em hexanos para render o produto, 1,25 g (46%) ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, δ) 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J =1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J =1,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 2,60 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

Etapa d: sulfamato de ((lS,2S,4R)-4-(4-((S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-67)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 usando 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD, δ): 8,16 (bs, 1H); 7,22 (bs, 1H); 7,20 (d, J = 3,77 Hz, 1H); 7,16-7,14 (m, 2H); 6,62 (d, J = 3,51 Hz, 1H); 5,91 (t, J = 7,28 Hz, 1H); 5,50-5,40 (m, 1H); 4,49 (t, J = 3,01 Hz, 1H); 4,33 (dd, J= 7,78, 2,00 Hz); 4,16 (dd, J = 7,28 Hz, 2,51 Hz); 2,85-2,74 (m, 1H); 2,53-2,45 (m, 1H); 2,37-2,18 (m, 3H); 2,08-1,94 (m, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,28 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 506 (FA padrão).

Exemplo 57: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-{4-{[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-68)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-g e então Exemplo 2i-j usando (S)-1-aminoindano e 4-cloro-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina na etapa Ic ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,30-7,14 (m, 5H), 5,82 (t, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 5,55-5,45 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,72, 7,37 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 9,72, 7,37 Hz, 1H), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,50 min, ES^+ 462 (FA padrão).

Exemplo 58: sulfamato de [(IS,2S,4R)-4-(5-flúor-4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-69)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-g e então no Exemplo 2i-j usando (1R,2S)-2-metoxiindano e 4-cloro-5-flúor-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina na etapa Ic ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 4H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,47 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,19-3,03 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,34-2,16 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 492 (Ácido fórmico padrão).

Exemplo 59: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-isopropóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-

ciclopentil]metila (Composto I-70)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 41a-d usando iodeto de etila na etapa b. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,19 (s, 1H), 7,29-7,17 (m, 5H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,50-5,44 (m, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,12 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 1H), 1,53-1,36 (m, 1H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz), 0,97-0,90 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,59 min, ES^+ 488 (AA padrão).

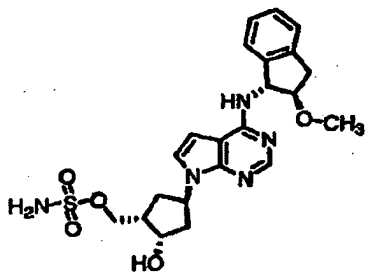
Exemplo 60: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-isopropóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-54)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 41a-d usando iodeto de isopropila na etapa b. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,31-7,18 (m, 5H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,51-5,44 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,37-2,00 (m, 4H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,1 Hz, 3H). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 502 (AA padrão).

Exemplo 61: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-71)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-j usando (1R,2S)-2-hidroxiindan-1-amina na etapa f. ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,29-7,16 (m, 5H), 6,68 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,53-5,40 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,5 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 3,24-3,18 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,39-2,19 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,90 min, ES^+ 460 (Ácido fórmico padrão).

Exemplo 62: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metila



Etapa a: 2-[(1R,2R)-2-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Uma suspensão de (1R,2R)-1-aminoindan-2-ol (1,40 g, 0,00938 mol), anidrido ftálico (1,39 g, 0,00938 mol), e N,N-diisopropiletilamina (1,63 mL, 0,00935 mol) em tolueno (141 mL) em um frasco de base redonda 250 mL equipado com um sifão e condensador Dean-Stark foi agitada ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio por 18 h. A mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente. O TCL mostrou conversão completa de material de partida a um ponto de R_f mais alto. ^{1}H RMN de uma amostra de alíquota separada entre EtOAc e água confirmou que a reação estava completa. A mistura de reação foi concentrada até um sólido branco-pálido e marrom-pálido, redissolvida em EtOAc (25 mL), lavada com HCl a 1N (2 x 10 mL), $NaHCO_3$ (1 x 10 mL) saturado aquoso, e salmoura (1 x 10 mL), seca sobre Na_2SO_4, filtrada, concentrada, e seca em alto vácuo para dar o produto como um sólido esbranquiçado (2,53 g, 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCL_3$, δ): 7,86-7,84 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,26-7,25 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 7,5, 16,1 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 6,8, 15,8 Hz, 1H), 2,12 (s, 1H) ppm.

Etapa b: 2-[(1R,2R)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-l ,3(2H)-diona

A uma solução de 2-[(1R,2S)-2-hidróxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H-isoindol-l,3(2H)-diona (0,860 g, 0,00308 mol) em THF (30 mL) a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de hexametildisilazida de lítio a 1,0 M em THF (3,39 mL, 0,00339 mol). A mistura de reação foi agitada por 20 minutos, seguida pela adição de iodeto de metila (0,575 mL, 0,00924 mol). O banho frio foi removido, e deixou-se a mistura de reação agitar e aquecer à temperatura ambiente durante 18 h. A reação foi monito-

rada por ^{1}H RMN. A mistura de reação foi então resfriada novamente a 0°C. À mistura de reação foi adicionada uma solução de hexametildisilazida de lítio a 1,0 M em THF (3,39 mL, 0,00339 mol). A mistura de reação foi agitada por 15 minutos, seguida pela adição de iodeto de metila (0,575 mL, 0,00924 mol). O banho frio foi removido, e deixou-se a mistura de reação agitar à temperatura ambiente por 22 horas. ^{1}H RMN indicou um produto/material de partida em 80:20. A reação foi resfriada bruscamente com solução aquosa de HCl a 1N e então concentrada no vácuo. O resíduo foi separado entre EtOAc e água. A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ e salmoura, seca sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada. O óleo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de hexanos a 10% de EtOAc em hexanos para obter o produto (4,18 g, 46%). LC/MS: R_t = 1,90 min, ES^+ 294 (AA padrão).

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

A uma mistura de 2-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1H- isoindol-l,3(2H)-diona (4,13 g, 0,00141 mol) em etanol (3,38 mL) sob uma atmosfera de argônio foi adicionada hidrazina (0,0442 mL, 0,0580 mol). Deixou-se a mistura de reação agitar à temperatura ambiente durante a noite. Um subproduto sólido branco explodiu a partir da solução. O TLC não mostrou material de partida. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi suspenso em DCM e filtrado. O filtrado foi concentrado no vácuo. O ^{1}H RMN mostrou que a reação não havia terminado. O óleo amarelo foi conseqüentemente agitado ao refluxo por 3 horas. O LCMS confirmou que a reação estava completa. A mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente, concentrada no vácuo, triturada com DCM, filtrada, e o filtrado foi concentrado no vácuo para dar o produto como um óleo amarelo (0,154g, 64%). LC/MS: R_t = 0,68 min, ES^+ 164 (AA padrão).

Etapa d: sulfamato de [(IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-70)

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento descrito no exemplo 2a-j usando (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina na etapa f.

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,18 (s, 1H), 7,22-7,19 (m, 3H), 7,15-7,14 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,49-5,51 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,37 (dd, J = 7,3, 15,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 6,8,15,7 Hz, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,94 (s, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 474 (AA padrão).

Exemplo 63: 2-((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etanossulfonamida (Composto I-59)

Etapa a: 7-[(1R,3S,4S)-3-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-([terc-butil(dimetil)silil]oximetil)ciclopentil]-N-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina

(IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-(hidroximetil)ciclopentanol (0,787 g, 0,00216 mol), 1H-imidazol (0,588 g, 0,00864 mol) e N,N-dimetilaminopiridina (0,022 g, 0,00018 mol) foram dissolvidos em N/N-dimetilformamida (24 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. Após 2 horas, cloreto de terc-butildimetilsilila (0,500 g, 0,00332 mol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por uma hora adicional. A mistura foi resfriada bruscamente com salmoura e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi evaporada e o resíduo purificado por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 0 a 100% de acetato de etila em diclorometano para render 1,17 g (92%) do composto do título. ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD, δ): 8-40 (s, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,00 (d, J =3,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,89 (dd, J =7,3 Hz, 15,3 Hz, 1H), 5,46 (ddd, J =4,3 Hz, 8,5 Hz, 18,1 Hz, 1H), 4,48 (t, J =3,1 Hz, 1H), 3,79 (dd, J =7,2 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 6,8 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,75 (dtd, J =4,0 Hz, 7,6 Hz, 11,7 Hz, 1H), 2,45 (d, J =4,0 Hz, 1H), 2,22 (d, J =4,0 Hz, 3H), 1,96 (d, J =4,0 Hz, 2H), 0,90 (s, 18H), 0,08 (s, 12H).

Etapa b: ((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-[4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)metanol

7-[(1R,3S,4S)-3-[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-4-([terc-butil(dimetil)silil]-oximetil)ciclopentil]-N-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-

pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,66 g, 0,00280 mol) foi dissolvida em uma mistura de tetrahidrofurano (6,6 mL), água (6,6 mL, 0,36 mol), e ácido acético (19 mL, 0,34 mol). A solução foi então aquecida a 40°C durante a noite. A mistura foi então esfriada e evaporada, azeotropizada com tolueno (2 x 50 mL) e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com 0 a 100% de acetato de etila em diclorometano para render o produto como um sólido branco, 1,05 g (74%). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 479 (AA padrão).

Etapa c: (1R,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanocarbaldeído

((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimeti)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (257,0 mg, 0,0005369 mol) foi dissolvido em cloreto de metileno (10,0 mL) sob argônio. N-Metilmorfolina N-óxido (126 mg, 0,00107 mol), e peneiras moleculares de 4Å (250 mg, recentemente esterilizadas a seco) foram então adicionadas e a mistura foi agitada por 10 minutos à temperatura ambiente. perrutenato de tetrapropilamônio VII (18,9 mg, 0,0000537 mol) foi então adicionado, e a solução verde-escura resultante foi agitada por I hora à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada através de um filtro de sílica-gel, eluindo com DCM (20 mL) seguido por 50% de acetato de etila em DCM (150 mL). O eluato foi evaporado para fornecer o produto como um óleo verde-claro leve. O material foi carregado na próxima reação sem purificação posterior.

Etapa d: (E)-2-((1S,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)etilenossulfonato de etila

A uma solução agitada de etil éster de ácido (dietóxi-fosforil)-metanossulfônico (285 mg, 0,00110 mol) em tetrahidrofurano (5,0 mL) foi adicionado, gota a gota, n-butillítio a 2,5 M em hexano (440 µL, 0,00110 mol) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então agitada por 30 minutos. A essa solução foi adicionada, gota a gota, uma solução de (1R,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS]2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanocarbaldeído (212,0 mg, 0,0004447 mol) em tetrahidrofurano (5,0 mL) a -78°C. A solução rosa resul-

tante foi agitada por 1,5 hora a -78°C. A mistura de reação foi aquecida e resfriada bruscamente pela adição de NH_4Cl saturado (30 mL). A mistura resultante foi extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre $MgSO_4$, filtradas e concentradas a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 30 a 50% de acetato de etila em hexano para render o produto como um óleo incolor, 132 mg (51%). LC/MS: R_t = 2,55 min, ES^+ 583 (AA padrão).

Etapa e: Etil 2-((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanossulfonato

Etil-2-((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilenossulfonato (132,0 mg, 0,0002265 mmol) foi dissolvido em etanol (8,0 mL) e borohidreto de sódio (42,8 g, 00113 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi resfriada bruscamente com solução de NH_4Cl, e a mistura foi concentrada para remover o etanol. O resíduo aquoso foi então extraído com diclorometano, e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com 15% de acetato de etila em diclorometano para render o produto, 92 mg (69%). LC/MS: R_t = 2,51 min, ES^+ 585 (AA padrão).

Etapa f: 2-((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino1-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)etanossulfonato de N,N,N-tributilbutan-1-amínio

2-((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H- inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanossulfonato de etila (92 mg, 0,0001573 mol) e iodeto de tetra-n-butilamônio (62,0 mg, 0,000168 mol) foram dissolvidos em acetona (2,5 mL, 0,034 mol) e a mistura foi aquecida usando radiação de microondas a 140°C por 70 segundos. A mistura de reação esfriada foi concentrada até a secura para render o produto bruto, 140 mg. LC/MS: R_t = 1,75 min, ES^+ 557 (AA padrão).

Etapa g: 2-((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)etanossulfonamida

2-((IS,2S,4R)-2-[terc- butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanossulfonato de N,N,N-tributilbutan-1-amínio (66,0 mg, 0,0000744 mol) foi dissolvido em cloreto de metileno (2,0 mL, 0,031 mol) e N,N-dimetilformamida (5,50 µL, 0,0000710 mol) foi adicionada. A mistura foi resfriada a 0°C e cloreto de tionila (50,0 µL, 0,000685 mol) foi adicionado gota a gota. A reação foi deixada agitar a 0°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi diluída com tolueno e concentrada até a secagem. O resíduo foi novamente azeotropizado com tolueno. O resíduo foi eluído com um cartucho de sílica (~3 g) com 0 a 10% de THF/DCM para render o cloreto ácido intermediário, 42 mg. O cloreto ácido foi recolhido em uma solução 0,500 M de amônia em 1,4-dioxano (5,00 mL) e a solução resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi então evaporada e o resíduo foi separado entre DCM e água. A fase orgânica foi evaporada para render o produto bruto, 35 mg (85%). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES^+ 556 (AA padrão).

Etapa h: 2-((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etanossulfonamida (Composto I-59)

2-((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimeti)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanossulfonamida (32 mg, 0,000057 mol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (1,0 mL, 0,012 mol) e uma solução de fluoreto de tetra-n-butilamônio a 1,00 M em tetrahidrofurano (0,100 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com um pouco de água e então concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 0 a 100% de (9:IEtOAc:EtOH) em DCM, produziu o produto desejado, (9 mg, 40%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD, δ): 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, J =3,6 Hz, 1H), 5,85 (t, J =7,7 Hz, 1H), 5,43 (dddd, J =4,2 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz, 8.4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,35 (ddd, J =1,2 Hz, 8,1 Hz, 13,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 6H). LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 442 (AA padrão).

Exemplo 64: (E)-2-((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro)-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etilenossulfonamida (Composto I-73)

Etapa a: {[((E)-2-((IS,2S,4R)-2-(terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]cicloopentil)vinil]sulfonil}carbamato de terc-butila

{[(difenilfosforil)metil]sulfonil}carbamato de terc-butila (602 mg, 1,45 mmol) foi dissolvido em THF (50,0 mL) sob uma atmosfera de argônio, uma solução 1,60 M n-butillítio em hexano (1,81 mL, 2,89 mmols) foi adicionada a -50°C, e a mistura resultante foi agitada por1 h. Uma solução de (1R,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-mden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentanocarbaldeído (300 mg, 0,60 mmol) em THF (8.0 mL) foi adicionada à mistura, e a mistura resultante foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. Após resfriar bruscamente pela adição de água (200 mL), a mistura foi extraída com EtOAc (100mL x 3). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 10 a 60% de EtOAc em hexano para render o composto do título (84,0 mg, 21%). LC/MS: R_t = 1,90 min, ES^+ 654 (FA padrão).

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

{[(E)-2-((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)vinil}sulfonil}-carbamato terc-butil de (120 mg, 0,17 mmol) foi dissolvido em DCM (10,0 mL) sob uma atmosfera de argônio, e EtOH (0,05 mL, 8,72 mmols) foi adicionado à temperatura ambiente. A essa mistura foi adicionado $ZnBr_2$ (0,10 mg, 0,44 mmol), e a mistura resultante foi agitada por 4 horas. Após resfriar bruscamente através da adição de água (20 mL), a mistura foi agitada por 1 hora, e então extraída com DCM (30 mL x 3). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradi-

ente de 0 a 10% de MeOH em DCM para produzir o composto do título (91,8 mg, 90%). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES^+ 554 (FA padrão).

Etapa c: (E)-2-((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]-2-hidroxiciclopentil)etilenossulfonamida (Composto I-73)

(E)-2-((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H- inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etilenossulfonamida(30 mg 0,05 mmol) foi dissolvido em THF (2,00 mL). A essa solução foi adicionada à temperatura ambiente uma solução de fluoreto de tetra-n-butilamônio a 1M em THF (0,08 mL, 0,08 mmol), e a mistura resultante foi agitada por 1 h. A mistura de reação foi resfriada bruscamente pela adição de salmoura (20 mL) e extraída com EtOAc (30 mL x 3). A camada orgânica foi seca sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com um gradiente de 5 a 15% de MeOH em DCM para produzir o composto do título (21,3 mg, 81%). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,27-7,11 (m, 5H), 6.88 (dd, J = 7,8,15,1 Hz, 1H), 6-63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, 7 = 1,0, 15,1 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 7,7, 7,8 Hz, 1H), 5,47 (ddd, J = 4,6, 8,6,18,1 Hz, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,4, 8,8,15,8 Hz, 1H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2.44 (dt, J = 10,0,13,8 Hz, 1H), 2,37 (ddd, J =1,8, 8,3, 13,8 Hz, 1H), 2,29 (ddd, J = 4,6, 8,3, 13,8 Hz, 1H), 2,10-1,92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,00 min, ES^+ 440 (FA pureza prolongada).

Exemplo 65: N-[((IS,2S,4R)-4-(4-{[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil)metil] sulfamida (Composto I-56)

Etapa a: (aminossulfonil)[((1S,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]carbarmato de terc-butila

((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (700,0 mg, 0,001462 mol), N-Boc-sulfonamida (398 mg, 0,00203 mol) e trifenilfosfina (575 mg, 0,00219 mol) foram dissolvidos em acetato de etila (28 mL, 0,28

mol) a 50°C sob uma atmosfera de nitrogênio. azodicarboxilato de dietila (350,0 mg, 0,00223 mol) foi adicionado durante 2-3 min e a mistura foi agitada a 50°C por 30 minutos. A mistura resfriada foi evaporada e o resíduo purificado por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 0 a 100% de acetato de etila em hexanos para render o produto como um sólido branco, 636 mg (66%). LC/MS: R_t = 2,55 min, ES^+ 657 (padrão AA).

Etapa b: (aminossulfonil)[((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il-2-hidroxiciclopentil)metil]carbamato de terc-butila

(aminossulfonil)[((IS,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)-metil]carbamato de terc-butila (457 mg, 0,000696 mol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (10,0 mL), ácido clorídrico aquoso a 1,00 M (10,0 mL), e etanol (10,0 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Bicarbonato de sódio (842 mg, 0,0100 mol) foi adicionado à mistura, seguido de água (10 mL). A mistura foi então concentrada a um volume de ~20 mL, e esse resíduo aquoso foi extraído com EtOAc (2 x 50 mL). Os orgânicos separados foram concentrados no vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 100% de acetato de etila para render o produto, 362 mg (96%). LC/MS: R_t = 1,77 min, ES^+ 543 (AA padrão).

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

(aminossulfonil) {[((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]carbamato de terc-butila (345 mg, 0,000636 mol) foi dissolvido em 2:1 de cloreto de metileno:ácido trifluoroacético (20 mL:10 mL) e deixado para permanecer por 15 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com tolueno (30 mL) e evaporada até a secagem. O resíduo foi então submetido novamente às mesmas condições e azeotropizado com tolueno após o término. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com 5 a 10% de metanol em diclorometano para render o produto, 135 mg (48%). ^{1}H-RMN (400

MHz, MeOD) δ 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, J =3,6 Hz, 1H), 5,85 (t, J =7,8 Hz, 1H) 5,43 (ddd, J =4,6 Hz, 8,5 Hz, 17,8 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, J =7,1 Hz, 12,9 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J = 3,3 Hz, 8,7 Hz, 15,4 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,33 (ddd, J =1,5 Hz, 8,0 Hz, 13,8 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,45 min, ES^+ 443 (AA padrão).

Exemplo 66: N-{[(IS,2S,4R)-4-(4-{[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-hidroxiciclopentil]metil}sulfamida (Composto I-74)

O composto do título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 64a-b e Exemplo 66a-c a partir de (IS,2S,4R)-4-{4-[(1R, 2S)-2-metóxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2- (hidroximetil)ciclopentanol (Exemplo 41). ^{1}H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 8,20 (s, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,66 (d, J =3,6 Hz, 1H) 5,92 (d, J =5,3 Hz, 1H) 5,43 (m, 1H), 4,47 (t, J =3,5 Hz, 1H), 4,30 (dt, J =2,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,03 (ddd, J =4,7 Hz, 9,0 Hz, 13,6 Hz, 1H). LC/MS: R_t = 6,88 min, ES^+ 473 (AA pureza).

Exemplo 67: N-[((IS,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metil]-N-metilsulfamida (Composto I-75)

Etapa a: N-[((1S,2S,4R)-2-[terc-butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]-N-metilsulfamida

(aminossulfonil)[((IS,2S,4R)-2-[terc-Butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)-metil]carbamato de terc-butila (108 mg, 0,000164 mol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (2,0 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio. Tetrahidroaluminato de lítio (12,5 mg, 0,000329 mol) foi adicionado e a mistura aquecida a 50°C por 80 minutos. A mistura foi então esfriada, resfriada bruscamente com água e acidificada até o ~pH 6 com HCl a 1M. Essa mistura foi então extraída com acetato de etila , a fase orgânica separada foi evaporada, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, eluindo com 10 a 100% de acetato de etila em hexanos, para render o produto, 25 mg

(27%). LC/MS: R_t = 2,34 min, ES^+ 571 (AA padrão).

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

N-[((IS,2S,4R)-2-[terc-Butil(dimetil)silil]óxi-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil]-N-metilsulfamida (25,0 mg, 0,0000438 mol) foi dissolvido em tetrahidrofurano (2,0 mL), etanol (2,0 mL) e de ácido clorídrico a 1,00 M em água (2,0 mL). A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi evaporada até a secagem, e o resíduo foi dissolvido em metanol e tratado com uma solução de amônia a 7,00 M em metanol (0,1 mL). Os solventes foram evaporados novamente e o resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 2 a 10% de metanol em diclorometano para render o produto, 9,8 mg (49%). ^{1}H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,16 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 6,62 (d, 1H, J=3,6 Hz), 5,84 (t, J=7,7 Hz, 1H), 5,43 (ddd, J =4,5 Hz, 8,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 4,43 (t, J =3,7 Hz, 1H), 3,25 (dd, J =8,1 Hz, 13,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, J =7,2 Hz, 13,7 Hz, 1H), 3,05 (ddd, J =3,3 Hz, 8,8 Hz, 15,8 Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,34 (ddd, J =1,1 Hz, 7,8 Hz, 13,6 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 457 (AA padrão).

Exemplo 68: metanossulonato de ((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil]metil (Composto I-76)

Etapa a: metanossulonato de ((1S,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-[4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metila

((IS,2S,4R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metanol (0,345 g, 0,721 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno (5,00 mL, 78,0 mmols) sob uma atmosfera de argônio. Trietilamina (0,251 mL, 1,80 mmol) foi adicionada, e a solução foi resfriada a 0°C. Cloreto de metanossulfonila (0,0669 mL, 0,865 mmol) foi adicionado em uma porção. A solução foi agitada a 0°C sob

uma atmosfera de argônio por 30 minutos. A solução foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada no vácuo para dar o composto do título (0,415 g, 89%). LC/MS: R_t = 2,45 min, ES^+ 557 (AA padrão).

Etapa b: ((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-[4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetonitrila

metanossulfonato de ((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)metil (0,415 g, 0,641 mmol) foi dissolvido em dimetil sulfóxido (7,00 mL, 98,6 mmols) sob uma atmosfera de argônio. Cianeto de sódio (0,166 g, 3,28 mmols) foi adicionado, e a mistura foi agitada a 60°C por 24 horas. A mistura de reação foi aquecida por mais 24 horas a 70°C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 40% de EtOAc em cloreto de metileno, para produzir o composto do título (0,306 g, 98%). LC/MS: R_t = 1,85 min, ES^+ 488 (FA padrão).

Etapa c: ((IS,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-(4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetaldeído.

((IS,2S,4R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il]ciclopentil)acetonitrila (0,150 g, 0,308 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno sob uma atmosfera de argônio e resfriado a -78°C. Hidreto de diisobutilalumínio (em cloreto de metileno a 1,0M, 0,340 mL, 0,340 mmol) foi adicionado à solução e a mistura de reação foi agitada por 30 minutos a -78°C. Após uma segunda adição de hidreto de diisobutilalumínio (em cloreto de metileno a 1,0M, 0,340 mL, 0,340 mmol), a solução foi agitada por mais 30 minutos a -78°C. A terceira adição de hidreto de diisobutilalumínio (em cloreto de metileno a 1,0M, 0,340 mL, 0,340 mmol) foi feita, e a solução foi agitada por outros 30 minutos a -78°C. A reação foi resfriada bruscamente com uma solução saturada de tetrahidrato tartarato de potássio sódico. EtOAc foi adicionado e a mistura foi agitada

até que as camadas estivessem claras. As camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com éter dietílico. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados, e concentrados no vácuo para dar o composto do título (0,160 g, 100%). LC/MS: R_t = 1,80 min, ES^+ 491 (FA padrão).

Etapa d: 2-((1S,2S,4R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)etanol.

((IS,2S,4R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)acetaldeído (0,164 g, 0,314 mmol) foi dissolvido em metanol (5,00 mL, 123 mmol) sob uma atmosfera de argônio e resfriado a 0°C. Tetrahidroborato de sódio (0,0291 g, 0,754 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada por 10 minutos. Tetrahidroborato de sódio adicional (0,0143 g, 0,377 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada por outros 30 minutos adicionais. A reação foi resfriada bruscamente com água, extraída com EtOAc, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em cloreto de metileno, para produzir o composto do título (0,0694 g, 45%). LC/MS: R_t = 1,65 min, ES^+ 494 (FA padrão).

Etapa e: sulfamato de 2-((1S,2S,4R)-2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etila.

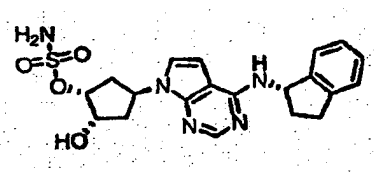
((IS,2S,4R)-2-{[terc-Butil(dimetil)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-23-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etanol (0,0694 g, 0,141 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (3,00 mL, 57,4 mmols) e cloreto de metileno (2,00 mL, 31,2 mmol) sob uma atmosfera de argônio. Trietilamina (0,0589 mL, 0,422 mmol) foi adicionada, e a solução foi resfriada a 0°C. Clorossulfonamida (em acetonitrila a 2,00 M, 0,141 mL) foi adicionada e a solução foi imediatamente aquecida à temperatura ambiente. Após 30 minutos, clorossulfonamida adicional (em acetonitrila a 2,00 M, 0,141 mL) e trietilamina (0,0589 mL, 0,422 mmol) foram adicionadas e a reação foi agitada por 30 minutos. A reação foi resfriada bruscamente com metanol e uma solução 1:1 de bicarbonato de sódio saturada e água. A mistura foi extraída com EtOAc.

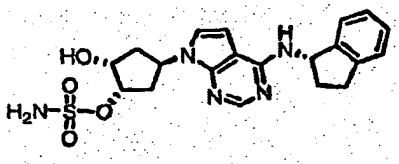
Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em cloreto de metileno, para dar o composto do título (0,0805 g, 55%). LC/MS: R_t = 1,70 min, ES^+ 573 (FA padrão).

Etapa f: de sulfamato 2-((1S,2S,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)etila (Composto I-76).

sulfamato de 2-((IS,2S,4R)-2-[terc-Butil(dimeti)silil]óxi}-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentil)etila (0,0442 g, 0,0773 mmol) foi dissolvido em piridina (0,344 mL, 4,25 mmols) e tetrahidrofurano (0,345 mL, 4,25 mmols). A solução foi resfriada a 0°C. Hidrofluoreto de piridina (0,500 mL, 5,55 mmols) foi adicionado gota a gota. A solução foi aquecida à temperatura ambiente. Após uma hora, hidrofluoreto de piridina (0,500 mL, 5,55 mmols) foi adicionado. Após duas horas, hidrofluoreto de piridina (0,500 mL, 5,55 mmol) foi adicionado. A solução foi agitada por 24 horas. A reação foi resfriada bruscamente com a adição gota a gota de bicarbonato de sódio saturado, e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 5% de EtOAc para dar o composto do título (0,005 g, 0,01 mmol). ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,28-7,12 (m, 5H) 6,67(d, J = 3,61 Hz 1H) 5,58 (t, J = 7,44, 7,44 Hz 1H), 5,48-5,40 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,38-1,98 (m, 5H), 1,89-1,80 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,25 min, ES^+ 458 (FA padrão).

Exemplo 70: Uma mistura diastereoisomérica de sulfamato (IS,2R,4R)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentila e sulfamato de (1R,2S,4S)-4-{4-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentila (Compostos I-77 e I-78)





Etapa a: metanossulfonato de ciclopent-3-en-1-ila

3-Ciclopenteno-1-ol (0,500 g, 5,94 mmols) foi agitado em DCM (95 mL). Piridine (2,40 mL), N,N-dimetilaminopiridina (0,10 g, 1,00 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,690 mL, 8,92 mmols) foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada a 35°C por 4 h. N,N-Dimetilaminopiridina (0,14 g, 1,2 mmol) e cloreto de metanossulfonila (0,69 mL, 8,92 mmol) foram adicionados, e a reação foi agitada durante a noite. O TLC indicou conversão completa. A mistura de reação foi resfriada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com DCM para render o composto do título como um óleo claro (0,660 g, 68%).

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

N-[(IS)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-il]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (1,32 g, 5,29 mmols) foi azeotropizada com tolueno e colocada sob alto vácuo por 30 min N,N-Dimetilformamida (17,7 mL) foi adicionada, seguido de carbonato de césio (1,99 g, 6,10 mmols). A mistura foi agitada a 70°C por 10 min metanossulfonato de Ciclopent-3-en-1-ila (0,660 g, 4,07 mmol) em N,N-dimetilformamida (12,6 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura de reação foi aquecida a 110°C por 1 hora. A mistura de reação foi resfriada, resfriada bruscamente com salmoura e diluída com H_2O. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x), lavada com H_2O e salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com um gradiente de 0 a 5% de MeOH em DCM seguido de 25 a 50% de EtOAc em hexanos, para render o composto do título como um sólido marrom-claro (0,684 g, 53%). LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 317 (FA padrão).

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

7-Ciclopent-3-en-1-il-N-[(IS)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7H-

pirrolo[2,3- d]pirimidin-4-amina (0,312 g, 0,986 mmol) foi agitada em terc-butil álcool (4,9 mL) e H_2O (4,9 mL). AD-mix-α (Sigma-Aldrich, 1,4 g) foi adicionado, e a suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. O TLC indicou conversão completa. A reação foi resfriada bruscamente com sulfeto de sódio (1,48g, 11,7mmols), e a mistura foi agitada por 5 h. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e H_2O, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x). A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel eluindo com EtOAc para render o composto do título como um sólido branco (0,190 g, 55%).

Etapa d: Mistura diastereoisomérica de sulfamato de (IS,2R,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentila e sulfamato de (1R,2S,4S)-4-{4-[(IS]-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentila (Compostos I-77 e I-78)

(1R,2S,4S)-4-{4-[(IS)-2,3-Dihidro-1H-inden-1-ilamino]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}ciclopentano-1,2-diol (0,080 g, 0,23 mmol) foi azeotropizado com tolueno e então dissolvido em acetonitrila anidra (2,3 mL). Piridina (0,0369 mL, 0,458 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi resfriada a 0°C, e uma solução de clorossulfonamida a 2N em acetonitrila (0,144 mL) foi adicionada gota a gota. A reação foi agitada por 1 h, e então clorossulfonamida adicional em acetonitrila a 2N (0,028 mL) foi adicionada. Após 30 min, clorossulfonamida adicional em acetonitrila a 2N (0,0342 mL) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada por 2 h. A reação foi resfriada bruscamente com metanol, e a mistura foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa usando DCM:AcCN:MeOH (50:45:5). A banda relevante foi cortada, lavada com acetona, filtrada e concentrada para dar uma mistura de diastereômeros como um sólido branco. (11 mg, 11%). ^1H RMN ($CDCL_3$, 400 MHz, δ): 8,36-8,27 (m, 1H); 7,38-7,09 (m, 5H); 6,90-6,80 (m, 1H); 6,36-6,20 (m, 1H); 5,95-5,76 (m, 1H); 5,51-5,22 (m, 2H); 4,83-4,68 (m, 1H); 3,87-3,72 (m, 1H); 3,12-2,83 (m, 2H); 2,75-2,53 (m, 1H); 2,50-2,14 (m, 2H); 2,08-1,79 (m, 2H) ppm.

LC/MS: R_t = 1,16 min, ES^+ 430 (FA padrão).

Os seguintes compostos adicionais de fórmula (I) foram também preparados:

[(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Composto I-79)

^1H RMN (CD_3OD,400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 5H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5,9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11-2,95 (m, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,33 (ddd, J = 1,4, 7,7,13,5 Hz, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,04 (ddd, J = 4,9, 9,5,14,2 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 11,24 min, ES^+ 488 (FA pureza prolongada).

[(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-(4-{[(IS,2S)-2-(metoximetil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Composto I-80)

^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,20 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 5H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5,9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11-2,95 (m, 3H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,33 (ddd, J = 1,4, 7,7,13,5 Hz, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,04 (ddd, J = 4,9, 9,5,14,2 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 11,24 min, ES^+ 488 (FA pureza prolongada).

[(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil}metilsulfamato (Composto I-81)

^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 5H), 6,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 9,7,7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7,93 min, ES^+ 458 (AA pureza prolongada).

[(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-(4-{[(IS,2S)-2-metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino}-

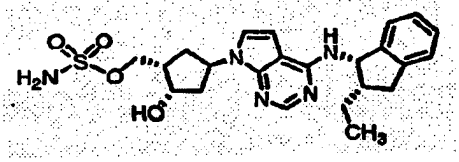
7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Composto I-82)

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,32-7,16 (m, 5H), 6,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 9,7,7,6 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,37-2,20 (m, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H), 0,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7,93 min, ES^+ 458 (AA pureza prolongada).

[(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-(4-{[(1R,2R)-2-etil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil]metilsulfamato (Composto I-83)

^{1}HNMR (CD_3OD;400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 5H), 6,66 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 3,98, 3,03 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,74, 7,58 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,73, 7,33 Hz, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,38-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, / = 13,95, 9,17, 4,93 Hz, 1H), 1,59 (ddd, J = 13,33, 7,40, 5,81 Hz, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,41 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 8,36 min, ES^+ 472 (AA pureza prolongada).

sulfamato de [(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-(4-{[(I S,2S)-2-etil-2,3-dihidro-1H-inden-il]amino}-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-7-il)ciclopentil]metila (Composto I-84)



^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,31-7,15 (m, 5H), 6,66 (d, J = 3,60 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 4,48 (dd, J = 3,98, 3,03 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 9,74, 7,58 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 9,73, 7,33 Hz, 1H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,38-2,19 (m, 3H), 2,03 (ddd, J = 13,95, 9,17, 4,93 Hz, 1H), 1,59 (ddd, J = 13,33, 7,40,5,81 Hz, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 0,93 (t, J = 7,41 Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 8,36 min, ES^+ 472 (AA pureza prolongada).

Sulfamato de ((IS,2S,4R)-2-hidróxi-4-(4-((1R,2S)-2-metóxi-l,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)ciclopentil)metila (Composto I-85)

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,17 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,4,1H),

7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,15-7,06 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 3,3, 7,0 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 4H), 2,08-2,18 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES^+ 488 (AA padrão).

Sulfamato de ((IS,2S,4R)-4-(4-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)-2-metoxiciclopentil)metila (Composto I-86)

^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz, δ): 8,13 (s, 1H), 7,23-7,08 (m, 5H), 6,60 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (t, J =7,69, 15,4 Hz, 1H), 5,36-5,25 (m, 1H), 4,32 (dd, J =7,5, 9,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,3, 9,6 Hz, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 8,10 min, ES^+ 458 (AA padrão).

Exemplo 69: Preparação de Enzima

Todos os números de acesso de proteína fornecidos aqui referem-se à Proteína da Base de Dados Entrez mantida pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

Geração de Enzimas E1

Seguindo as instruções do fabricante, os baculovírus foram gerados com o Sistema de Expressão Bac-to-Bac (Invitrogen) para as seguintes proteínas: NAEα não rotulada (APPBP1; NP_003896.1), NAEβ His-rotulada N-terminalmente (UBE1C; NP_003959.3), SAEα não rotulada (SAE1; NP_005491.1), SAEβ His-rotulada N-terminalmente (UBA2; NP_005490.1), UAE de roedor His-rotulada N-terminalmente (UBE1X; NP_033483). Os complexos NAEα/His-NAEβ e SAEα/His-SAEβ foram gerados através de co-infecção de células S 9, que foram colhidas após 48 horas. O His-mUAE foi gerado através de infecção simples de células S 9 e colhido após 72 horas. As proteínas expressadas foram purificadas por cromatografia de afinidade (Ni-NTA agarose, Qiagen) usando tampões-padrão.

Geração de Enzimas E2

Ubc12 (UBE2M; NP_003960.1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336.1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327.2) foram subclonados para dentro de pGEX

(Pharmacia) e expressos como proteínas de fusão GST rotuladas N-terminalmente em E. coli. As proteínas expressadas foram purificadas por cromatografia de afinidade convencional usando tampões-padrão.

Geração de Proteínas Ub1

Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) e Ubiquitin (com códons otimizados) foram subclonados para dentro de pFLAG-2 (Sigma) e expresso como proteínas de fusão de bandeira rotuladas N-terminalmente em E. coli. As proteínas expressadas foram purificadas por cromatografia convencional usando tampões-padrão.

Exemplo 70: Ensaios Enzimáticos E1.

Enzima de Ativação Nedd8 - Ensaio (NAE) HTRF

A reação enzimática NAE totalizou 50 µL e conteve 50 mM HEPES (pH 7,5), 0,05% de BSA, 5 mM de $MgCl_2$, 20 µM de ATP, 250 µM de GSH, 0,01 µM de Ubcl2-GST, 0,075 µM de Nedd8-Flag e 0,28 Nm de enzima NAE recombinante humana. A mistura de reação enzimática, com e sem o composto inibidor, foi incubada a 24°C por 90 minutos em uma placa de 384 cavidades antes da terminação com 25 µl de tampão de parada/detecção (0,1 M HEPES Ph 7,5, 0,05% Tween20, 20 Mm EDTA, 410 mM de KF, 0,53 Nm de anticorpo monoclonal anti-FLAG M2 rotulado Europium-Criptado (CisBio International) e 8,125 µg/mL de anticorpo (XL-APC) (Prozyme) aloficocianina anti-GST de cabra PHYCOLINK. Após incubação por 3 horas a 24°C, a quantificação do FRET foi realizada em Analyst® HT 96.384 (Molecular Devices).

Compostos I-1 a I-54,I-56,I-59,I-61 a I-76, e I-79 a I-85 exibiram valores de IC_{50}, menores ou iguais a 10 µM neste ensaio. Os compostos I-1,I-2,I-3,I-4,I-6,I-7,I-8,I-12, I-13,I-14,I-15,I-16,I-17,I-18,I-19,I-21,I-22,I-23,I-24,I-25,I-26,I-27,I-28,I-29,I-30,I-31,I-32,I-33,I-34,I-35,I-36,I-37,I-38,I-39,I-40,I-41,I-42,I-43,I-44,I-45,I-46,I-47,I-48,I-49,I-50,I-51,I-52,I-54,I-56,I-59,I-61,I-62,I-63,I-64,I-65,I-66,I-67,I-68,I-69,I-70,I-71,I-72,I-73,I-74,I-76,I-78,I-79,I-80,I-81,I-82,I-83,I-84, e I-85 exibiram valores IC_{50} menores ou iguais a100 nM neste ensaio.

Ensaio HTKF de Enzima de Sumo-Ativação (SAE)

A reação enzimática SAE foi conduzida conforme descrito acima para NAE exceto que Ubcl2-GST e Nedd8-Flag foram substituídos por 0,01 µM Ubc9-GST e 0,125 µM de Sumo-Flag respectivamente e a concentração de ATP foi de 0,5 µM. A SAE recombinante humana (0,11 nM) foi a fonte da enzima.

Ensaio HTKF de Enzima de Ativação de Ubiquitina (UAE).

A reação enzimática UAE foi conduzida conforme descrito acima para NAE Exceto que Ubcl2-GST e Nedd8-Flag foram substituídos por 0,005 µM Ubc2-GST e 0,125 uM de Ubiquitina-Flag respectivamente e a concentração de ATP foi de 0,1 µM. O UAE recombinante de camundongo (0,3 nM) foi a fonte da enzima.

Exemplo 71: Ensaios Celulares

Os compostos selecionados de fórmula (I) foram testados em ensaios celulares:

Ensaio de Antiproliferação (WST)

Calu-6 (2400/cavidades) ou outras células de tumor de 80 µL de meio de cultura de células apropriado (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementado com soro bovino fetal de 10% (Invitrogen) foi semeado em cavidades de uma placa de cultura de célula com 96 cavidades e incubado por 24 horas em um incubador de cultura de tecidos. Os compostos inibidores foram adicionados em um meio de cultura de 20 µL nas cavidades e as placas foram incubadas por 72 horas a 37°C. 10% da concentração final de reagente WST-1 (Roche) foram adicionados a cada cavidade e incubados por 3,5 horas (para Calu6) a 37°C. A densidade ótica para cada cavidade foi lida a 45 nm usando um espectrofotômetro (Molecular Devices). A inibição percentual foi calculada usando os valores de controle DMSO estabelecidos para 100% de viabilidade.

Ensaio de Antiproliferação (ATPLite)

Calu-6 (1500 células/cavidades) ou outras células tumorais foram semeadas em 72 µL de meio de cultura de células apropriado (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementado com 10% de soro bovino fetal (Invitrogen) em cavidades de uma placa de cultura celular de 384 cavidades cober-

ta com Poli-D-Lisina. Os inibidores do composto foram adicionados em 8 µL 10% de DMSO/PBS às cavidades e as placas foram incubadas por 72 horas a 37°C. O meio de cultura de células foi aspirado, deixando 25 µL em cada cavidade. 25 µL de reagente ATPlite Istep® (Perkin Elmer) foi adicionado a cada cavidade. A luminescência para cada cavidade foi lida usando o Leitor de Microplaca LeadSeeker (Molecular Devices). A inibição percentual foi calculada usando os valores de controle DMSO estabelecidos para 100% de viabilidade.

Exemplo 72: Ensaios In vivo

Os compostos selecionados de fórmula (I) foram testados em ensaios in vivo:

Modelo de Eficácia em Tumor In Vivo

Calu6 (5 x 10^6 células), HCT116 (2 x10^6 células) ou outras células tumorais em 100 µL de solução salina tamponada de fosfato foram injetadas assepticamente no espaço subcutâneo no flanco dorsal direito de camundongo nu Ncr fêmea (idade de 5 a 8 semanas, Charles River) usando uma agulha de 26 graduações. Começando no dia 7 após a inoculação, os tumores foram medidos duas vezes por semana usando um calibre de vernier. Os volumes de tumor foram calculados usando procedimentos-padrão (0,5 x (comprimento x largura^2)). Quando os tumores alcançaram um volume de aproximadamente 200 mm^3 os camundongos foram randomizados em grupos e injetados por via intravenosa na cauda com o composto inibidor (100 µL) em várias doses e esquemas. De modo alternativo, o composto inibidor pode ser fornecido ao camundongo por injeção intraperitoneal ou subcutânea ou administração oral. Todos os grupos de controle receberam o veículo apenas. O tamanho do tumor e o peso corporal foram medidos duas vezes por semana e o estudo terminou quando os tumores de controle alcançaram aproximadamente 2000 mm^3.

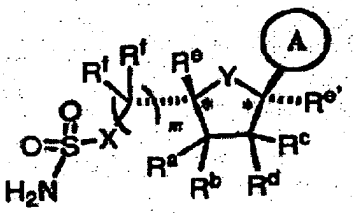
A patente e a literatura científica referida aqui estabelecem conhecimento disponível àqueles versados na técnica. A menos que seja definido de outra forma, todos os termos científicos e técnicos usados aqui têm os mesmos significados como é geralmente entendido por alguém versado

na técnica à qual esta invenção pertence. As patentes publicadas, pedidos de patente e referências que são citados aqui estão, portanto incorporados por referência na mesma extensão, como se cada um estivesse específica e individualmente indicado para ser incorporado por referência. No caso de inconsistências, a presente descrição, incluindo definições, prevalecerá.

Embora várias concretizações desta invenção tenham sido descritas, é visível que os exemplos básicos fornecidos podem ser alterados para levar a outras concretizações, que utilizem os compostos e métodos desta invenção. Será, portanto apreciado que o escopo desta invenção tenha sido representado aqui a título de exemplo, não pretendendo ser limitado pelas concretizações específicas, especialmente definido pelas reivindicações anexadas.

REINVINDICAÇÕES

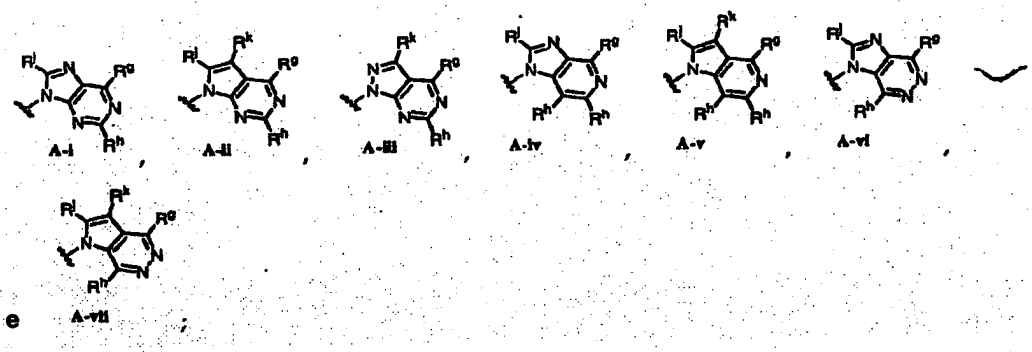
1. Composto de fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

configurações estereoquímicas representadas nas posições com asteriscos indicam a estereoquímica relativa;

o anel A selecionado a partir do grupo consistindo em:



em que um átomo de nitrogênio do anel no Anel A é opcionalmente oxidado;

X é $-C(R^{f1})_2$, $-N(R^{f2})-$, ou $-O-$;

Y é $-O-$, $-S-$, ou $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, -N, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, - $NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$ ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentes selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^b juntos formando =O; ou R^a e R^c juntos formando uma ligação;

R^b é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático; ou R^b e R^a juntos formando =O; ou R^b, tomado junto com R^d e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^b, tomado

junto com R^e e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático;

R^c é selecionado a partir de um grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, OCO_2R^6 ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^c juntos formando uma ligação; ou R^c e R^d juntos formando =O;

R^d é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático; ou R^d e R^c juntos formando =O; ou R^d, tomado junto com R^b e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^d, tomado junto com R^e e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático ou R^e tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formando um anel ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor ou C_{1-4} alifático ou R^e, tomado junto com um R^m e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com um R^b e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático;

$R^{e'}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alifático ou $R^{e'}$ tomado junto com um R^m e os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor ou C_{1-4} alifático ou $R^{e'}$, tomado junto com um R^d e os

átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático;

cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático, ficando estabelecido que se X é -O- ou -NH-, então R^f não é flúor; ou dois R^f capturados juntos formando =O; ou dois R^f, capturados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formando um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f, tomado junto com R^e e os átomos de carbono interpostos, formando um anel ciclopropano fundido, o qual é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^f, tomado junto com um R^{f1} adjacente e os átomos de carbono interpostos, formando um anel ciclopropílico, o qual é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^f e um R^{f1} juntos formando uma ligação dupla;

cada R^{f1} é independentemente hidrogênio ou flúor; ou um R^{f1}, tomado junto com um R^f adjacente e os átomos de carbono interpostos formando um anel ciclopropila, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de flúor ou C_{1-4} alifático; ou um R^{f1} e um R^f juntos formando uma ligação dupla;

R^{f2} é hidrogênio, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático;

R^g é hidrogênio, halo, NO_2, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituída;

cada R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN-, -OR, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^j é hidrogênio, $-OR^5$, SR^6, $-N(R^4)_2$ ou um grupo alifático, arila ou heteroarila

opcionalmente substituído;

R^k é hidrogênio, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^m é hidrogênio, flúor, $-N(R^4)_2$, ou um grupo alfático C_{1-4} opcionalmente substituído; ou R^m e R^n juntos formando =O; ou $=C(R^5)_2$; ou R^m e R^n juntos formando com os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^m e $R^{e'}$, tomado junto com os átomos de carbono interpostos, formando um anel unido de ciclopropano, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do flúor ou C_{1-4} alifático;

R^n é hidrogênio, flúor, $-N(R^4)_2$, ou um grupo alfático C_{1-4} opcionalmente substituído; ou R^m e R^n juntos formando =O ou $=C(R^5)_2$;

cada R^4 é independentemente hidrogênio ou um grupo heteroarila ou heterociclila alifático, arila, alifático, opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, capturados juntos com o átomo de nitrogênio, formando um anel heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O e S;

R^{4x} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4}, C_{6-10})ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída ou um anel arila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila ou heterociclila; ou

cada R^{4x} e R^{4y}, capturados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formando um anel heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O e S; e

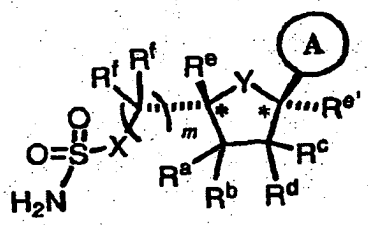
cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou C_{6-10} arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila opcionalmente substituída;

cada R^6 é independentemente um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído; e

m é 0, 1, 2, ou 3, ficando estabelecido que Y é $-C(R^m)(R^n)-$ quando m é 0.

2. Composto de fórmula (I - A):

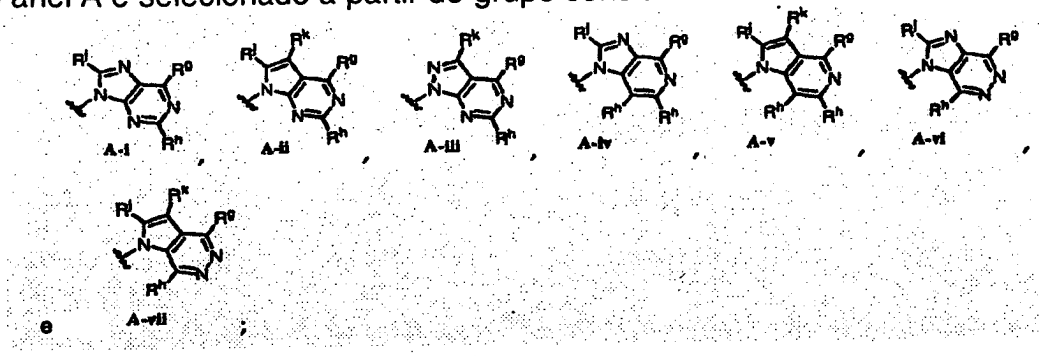


(I-A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

configurações estereoquímicas representadas nas posições com asteriscos indicam a estereoquímica relativa;

o anel A é selecionado a partir do grupo consistindo em:



em que um átomo de nitrogênio do anel no Anel A é opcionalmente oxidado;

X é $-CH_2$, -CHF-, $-CF_2-$, -NH-, ou –O-;

Y é -Q-, -S-, or $-C(R^m)(R^n)-$;

R^a é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, ou $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de um grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^c juntos formando uma ligação;

R^b é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático;

R^c é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$ $-OR^5$, $-N(R^4)_2$ $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente

substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^c juntos formando uma ligação;

R^d é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático e C_{1-4} fluoroalifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formando um anel ciclopropano fundido;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático, sempre quando se X é -O- ou -NH-, então R^f não é flúor; ou dois R^f capturados juntos formando =O; ou dois R^f, capturados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formando um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f, tomado junto com R^e e o átomo de carbono interposto, formando um anel ciclopropano fundido;

R^g é hidrogênio, halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático, arila, heteroarila ou heterocíclica opcionalmente substituído;

cada R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN-, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^j é hidrogênio, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ ou um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído;

R^k é hidrogênio, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^m é hidrogênio, flúor, $-N(R^4)_2$ ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; e

R^n é hidrogênio, flúor ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; ou

R^m e R^n juntos formam =O ou $=C(R^5)_2$;

cada R^4 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila, opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, capturados juntos com o átomo de nitrogênio, formando um anel heterociclica de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O e S;

R^{4x} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4}, C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída ou um anel arila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído, heteroarila ou heterociclila; ou

R^{4x} e R^{4y}, capturados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formando um anel heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O e S; e

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou C_{6-10} arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila opcionalmente substituída;

cada R^6 é independentemente um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído; e

m é 1,2 ou 3.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^g é hidrogênio, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, halo, $-R^{1g}$, $-R^{2g}$, $-T^1-R^{1g}$, $-T^1-R^{2g}$, $-V^1-T^1-R^{1g}$ e $-V^1-T^1-R^{2g}$;

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-6} substituído com 0-2 R^{3a} ou R^{3b} independentemente selecionados, sendo que a cadeia alquileno é opcionalmente interrompida por $-C(R^5)=C(R^5)-$, -C=C-, -O, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)-C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2$, $-N(R^4)SO^2$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, -OC(O)-, $-OC(O)N(R^4)$, -C(O)-, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $C(=NR^4)-O-$ ou -

$C(R^6)$=N-O- e no qual T^1 ou uma porção desta opcionalmente forma parte de um anel de 3-7 membros;

V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO^2$, $-N(R^4)SO_2-$ $-N(R_4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R_4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R4)C(=NR4)-N(R4)-$, $-N(R4)C(=NR4)-N(R4)-C(O)-$, $-C(=NR4)-N(R4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, ou $-C(R^6)=N-O-$;

cada R^{1g} é independentemente arila, heteroarila ou heterociclila ou anel cicloalifático opcionalmente substituído;

cada R^{2g} é independentemente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-OC-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-MR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2-N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$,$-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$,$-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, ou $-C(R^6)=N-OR^5$;

cada R^{3a} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em -F, -OH, $-O(C_{1-4}$ alquila), -CN, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ alquila), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquila), $-C(O)NH_2$, e $-C(O)NH(C_{1-4}$ alquila);

cada R^{3b} é independentemente um C_{1-3} alifático opcionalmente substituído com R^{3a} ou R^7, ou dois substituintes R^{3b} no mesmo átomo de carbono, capturados juntos com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formando um anel cicloalifático de 3 a 6 membros; e cada R^7 é independentemente um anel arila ou heteroarila opcionalmente substituído.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por uma ou mais das seguintes configurações:

(a) X é -O;

(b) Y é -O- ou $-CH_2-$;

(c) R^a é -OH;

(d) R^b e R^d são, cada um, independentemente hidrogênio, flúor ou C_{1-4} alifático;

(e) R^C é hidrogênio, flúor ou $-OR^5$;

(f) R^e e $R^{e'}$ são, cada um, hidrogênio;

(g) cada R^f é hidrogênio;

(h) cada R^h é hidrogênio;

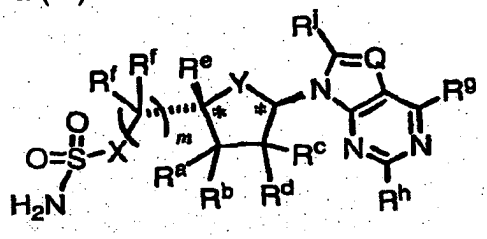
(i) R^j é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

(j) R^k é hidrogênio, halo ou C_{1-4} alifático;

(k) m é 1, e

(l) as configurações estereoquímicas representadas nas posições com asteriscos indicam estereoquímica absoluta.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pela fórmula (III):



(III)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que Q é =N- ou $=C(R^k)$-.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que:

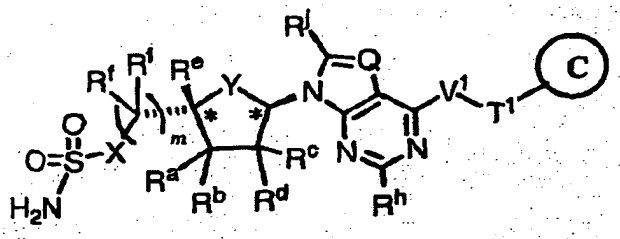
R^g é V^1-T^1-R^{1g}, -V^1-R^{1g}, -T^1-R^{1g} ou -T^1-V^1-R^{1g};

V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)$, -C≡C-, -O-, -S- ou $-N(R^4)$-;

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; e

R^{1g} é uma arila mono- ou bicíclica, heteroarila, heterociclila ou um grupo cicloalifático opcionalmente substituído.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela fórmula (V):



(V)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

V^1 é -N(R^8)-, -O-, ou -S-;

R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x} e -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); e

o anel C é um anel heterocíclico ou cicloalifático de 3 a 8 membros ou um anel arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros, qualquer um destes anéis é substituído com 0-2 R^o e 0-2 R^{8o};

cada R^o é independentemente halo, -NO2, -CN, C(R5)=C(R5)2,, -C≡C-R5, -OR5, -SR6, -S(O)R6, -SO2R6, -SO2N(R4)2,.-N(R4)2, - NR4C(O)R5, -NR4C(O)N(R4)2, -N(R4)C(=NR4)-N(R4)2, -N(R4)C(=NR4)-R6,-NR4CO2R6, -N(R4)SO2R6, -N(R4)SO2N(R4)2, -O-C(O)R5, -OCO2R6, -OC(O)N(R4)2, -C(O)R5, -CO2R5, -C(O)N(R4)2, -C(O)N(R4)-OR5, -C(O)N(R4)C(=NR4)-N(R4)2, -N(R4)C(=NR4)-N(R4)-C(O)R5, -C(=NR4)-N(R4)2, -C(=NR4)-OR5, -C(=NR4)-N(R4)C(+NR4)-N(R4)-C(O)R5, -C(=NR4)-N(R4)2, -C(=NR4)- OR5, -C(=NR4)-N(R4)-OR5, -C(R6)=N-OR5, ou um alifático opcionalmente substituído, ou um grupo arila, heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois R◦ no mesmo átomo de carbono do anel saturado, tomado junto com o átomo de carbono, formando um anel espirocíclico, cicloalifático ou heterocíclico de 3 a 8 membros opcionalmente substituídos; ou dois R◦ adjacentes, capturados juntos com os anéis de átomos interpostos, formando um anel aromático ou não-aromático unido de 4 a 8 membros opcionalmente substituídos possuindo 0-3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo consistido em O, N e S;

cada R^{8o} é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste

em C_{1-4} alifático, C_{1-4} floroalifático, halo, OR5x, -N(R^{4x})(R^{4y}) ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com -OR5x, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x} ou -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

R^{4x} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila C_{1-4}, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4}, C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída ou um anel arila de 5 ou 6 membros, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído; ou

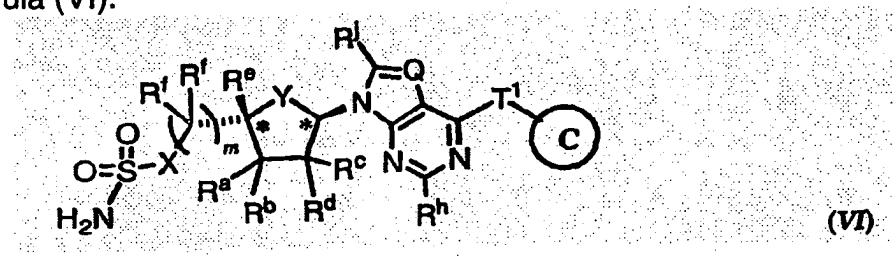
R^{4x} e R^{4y}, capturados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formando um anel heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O e S; e cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou uma arila C_{6-10} opcionalmente substituída ou C_{6-10}ar(C_{1-4})alquila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, em que:

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-2} opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x} e -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); e

o anel C é C_{3-6} cicloalifático, fenila, oxazolila ou um anel isoazolila, quaisquer um deles é substituído com 0-2 R^{8o} e opcionalmente unido com um benzeno, dioxolano ou anel dioxano opcionalmente substituído.

9. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pela fórmula (VI):



(VI)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-4} opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático

ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; e

o anel C é um anel heterocíclico ou cicloalifático de 3 a 8 membros ou um anel arila ou heteroarila de 5 ou 6 membros, qualquer um destes anéis é substituído com 0-2 R^o e 0-2 R^{8o};

cada R^o é independentemente halo,$-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$ $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático opcionalmente substituído, ou um grupo arila, heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois R^o no mesmo átomo de carbono do anel saturado, capturados juntos com o átomo de carbono, formando um anel espirocíclico cicloalifático ou heterociclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituído; ou dois R^o adjacentes, capturados juntos com átomos do anel interposto, formando um anel unido aromático ou não-aromático de 4 a 8 membros opcionalmente substituído possuindo 0-3 heteroátomos de anel selecionados do grupo que consiste em O,N e S;

cada R^{8o} é independentemente selecionado do grupo que consiste em C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OR^{5x}$, $N(R^{4x})(R^{4y})$ ou um C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, or $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

R^{4x} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou $C_{6-10}ar(C_{1-4})$alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4}, $C_{6-10}ar(C_{1-4})$alquila, a porção arila da qual pode ser opcionalmente substituída ou um anel arila, heteroarila ou heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído; ou

R^{4x} e R^{4y}, capturados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, formando um anel heterocíclico de 4 a 8 membros opcionalmente subs-

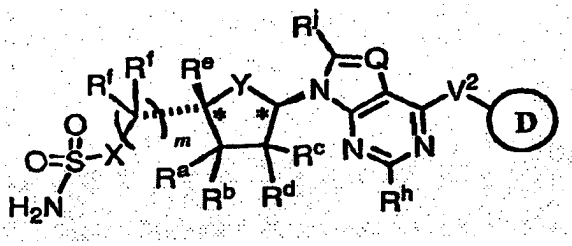
tituído possuindo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O e S; e cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, alquila C_{1-4}, fluoroalquila C_{1-4} ou uma arila C_{6-10} opcionalmente substituída ou $C_{6-10}ar(C_{1-4})$alquila.

10. Composto da reivindicação 9, em que:

T^1 é uma cadeia alquileno C_{1-2} opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ e $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; e

o anel C é fenila, o qual é substituído com 0-2 R^{8o} e opcionalmente unido com um benzeno, dioxolano ou anel dioxano opcionalmente substituído.

11. Composto da reivindicação 5, caracterizado pela fórmula (VII):



(VII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

V^2 é $N(R^8)$-, -O- ou -S-;

R^8 é hidrogênio ou C_{i-4} alifático; e

o anel D é um sistema de anéis mono-, bi- ou tricíclicos opcionalmente substituídos.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que o Anel D é selecionado a partir do grupo que consiste em furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, fenila, naftila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, indolila, isoindolila, indazolila, benzimidazolila, benztiazolila, benzotienila, benzofuranila, purinila, quinolila, isoquinolila, cinnolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, tetrahidrofuranila, tetrahidrotienila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, decahidroquinolinila, oxazo-

lidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, quinuclidinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, indanila, fenantridinila, tetrahidronaftila, indolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila, ciclohexenila, cicloheptila, cicloheptenila, ciclooctila, ciclooctenila, ciclooctadienila, bicicloheptanila e biciclooctanila.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que:

cada átomo de carbono substituível do anel saturado no Anel D não é substituído ou é substituído com =O, =S, $=C(R^5)_2$, $=N\text{-}N(R^4)_2$, $=N\text{-}OR^5$, $=N\text{-}NHC(O)R^5$, $=N\text{-}NHCO_2R^6$, $=N\text{-}NHSO_2R^6$, $=N\text{-}R^5$ ou $-R^p$;

cada átomo de carbono substituível do anel insaturado no Anel D não é substituído ou é substituído com $-R^p$;

cada átomo de nitrogênio substituível do anel no Anel D não é substituído ou é substituído com $-R^{9p}$;

cada R^p é independentemente halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C\text{-}R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)\text{-}R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SC_2N(R^4)_2$, $-O\text{-}C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$,-$N(R^4)C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}C(O)R^5$,$-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)\text{-}OR^5$, $-C(=NR^4)\text{-}N(R^4)\text{-}OR^5$, $-C(R^6)=N\text{-}OR^5$ ou um alifático opcionalmente substituído ou um grupo arila, heterociclila ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois R^p no mesmo átomo de carbono saturado, tomado junto com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formando um anel espirocíclico cicloalifático de 3 a 6 membros opcionalmente substituído; e

cada R^{9p} é independentemente $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$ ou um C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com R^3 ou R^7.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, em que:

cada R^p é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, R^{1p}, R^{2p}, $T^2\text{-}R^{1p}$ e $T^2\text{-}R^{2p}$; ou dois R^p no mesmo átomo de carbono saturado, tomado junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formando um anel espirocíclico cicloalifático de 3

a 6 membros opcionalmente substituído;

T^2 é uma cadeia de C_{1-6} alquileno opcionalmente substituída com R^{3a} ou R^{3b};

cada R^{1p} é independentemente um grupo arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído; e

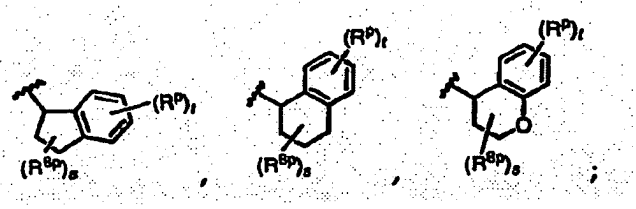
cada R^{2p} é independentemente $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$-$N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)$-$N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)$-R^6, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O$-$C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)$-OR^5, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)$-$N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)$-$N(R^4)$-$C(O)R^5$, $-C(=NR^4)$-$N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)$-OR^5, $-C(=NR^4)$-$N(R^4)$-OR^5, or $-C(R^6)=N$-OR^5.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que o Anel D é uma indanila, tetrahidronaftila ou cromanila opcionalmente substituída.

16. O composto de acordo com a reivindicação 15, em que:

V^1 is-$N(R^8)$-;

o anel A é selecionado a partir do grupo consistindo em:



cada R^p é independentemente selecionado do grupo que consiste em halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

cada R^{8p} é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, $-OR^{5x}$,

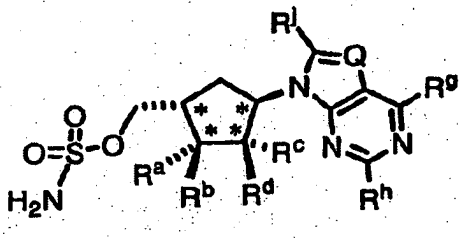
$-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, sempre que R^{8p} é outro que $-OR^{5x}$ ou $-N(R^{4x})(R^{4y})$ quando localizado em uma posição adjacente a um átomo de oxigênio de anel, e ainda sempre que quando dois R^{8p} são anexados ao mesmo átomo de carbono, um deve ser selecionado do grupo que consiste em flúor, $-CO_2R$, -

$C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, e C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou dois R^{8p} juntos no mesmo átomo de carbono formam =O ou $=C(R^{5x})_2$; ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono são tomados com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados para formar um anel ciclopropano fundido;

s é 0,1, 2, 3, ou 4;

t é 0,1, ou 2.

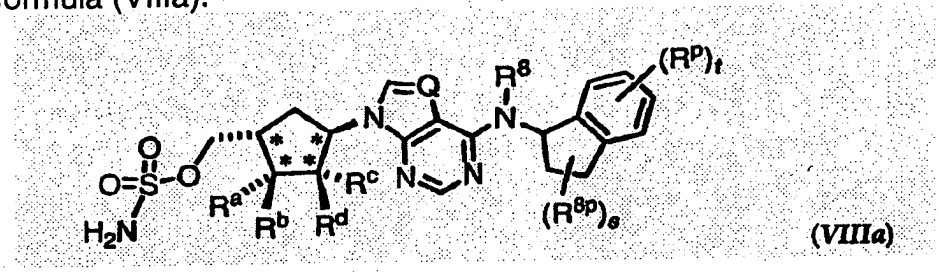
17. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pela fórmula (VIII):



(VIII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que as configurações estereoquímicas representadas pelas posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pela fórmula (VIIIa):



(VIIIa)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

R^a é -OH;

R^b e R^d são, cada um, independentemente, hidrogênio, flúor, ou C_{1-4} alifático;

R^c é hidrogênio, flúor, ou $-OR^{5x}$;

R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

cada R^p é independentemente selecionado do grupo consistindo em flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_zR^{5x}$,

ou -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

cada R^{8p} é independentemente selecionado do grupo que consiste em flúor, -OR^{5x},

-N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x}, ou -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x}, ou -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), sempre que R^{8p} é diferente de -OR^{5x} ou -N(R^{4x})(R^{4y}) quando localizado em uma posição adjacente a um átomo de oxigênio de anel, e ainda sempre que quando dois R^{8p} são anexados ao mesmo átomo de carbono, um deve ser selecionado do grupo que consiste em flúoro, -CO_2R^{5x}, -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), e C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO_2R^{5x}, ou -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}); ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono juntos formam =O ou =C(R^{5x})$_2$;

R^{4x} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, cuja porção arila pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, cuja porção arila pode ser opcionalmente substituída, ou anel arila, heteroarila, ou heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído; ou

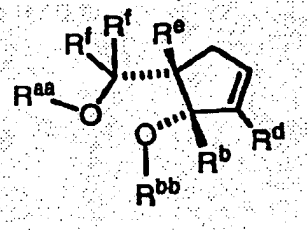
R^{4x} e R^{4y}, tomados junto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que tem, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O, e S;

cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou um C_{6-10} arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})fluoroalquila opcionalmente substituído;

s é 0,1, ou 2; e

t é 0,1, ou 2.

19. Composto de fórmula (IX):



(IX)

em que:

as configurações estereoquímicas representadas indicam estereoquímica

absoluta;

R^b é selecionado do grupo que consiste em flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

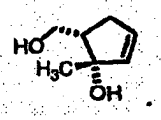
R^d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

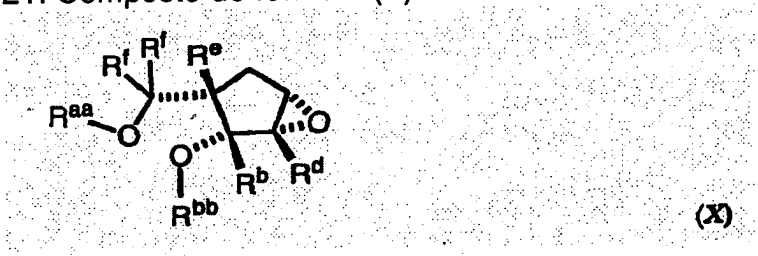
cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático; ou dois R^f, capturados com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f tomado junto com o R^e e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

R^{aa} e R^{bb} são, cada um, independentemente hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila, ou R^{aa} e R^{bb} formam juntos um grupo protetor diol cíclico.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, representado pela fórmula:



21. Composto de fórmula (X):



(X)

em que:

as configurações estereoquímicas representadas indicam estereoquímica absoluta;

R^b é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

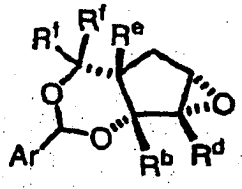
cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático; ou dois R^f, capturados junto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f tomado junto com o R^e e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

R^{aa} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; e

R^{bb} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; ou

R^{aa} e R^{bb} juntos formam um grupo protetor diol cíclico.

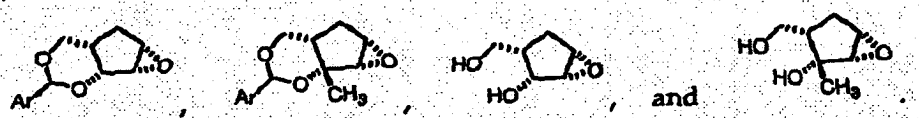
22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pela fórmula (Xa):



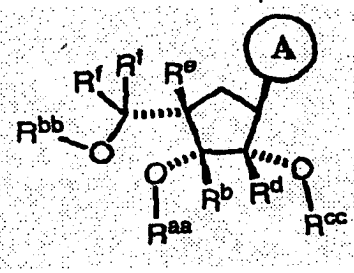
(Xa)

em que Ar é um grupo arila opcionalmente substituído.

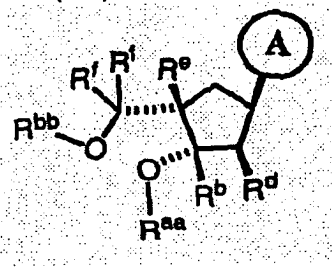
23. Composto de acordo com a reivindicação 22, selecionado do grupo que consistindo em:



24. Composto de fórmula (XI) ou fórmula (XII):



(XI)

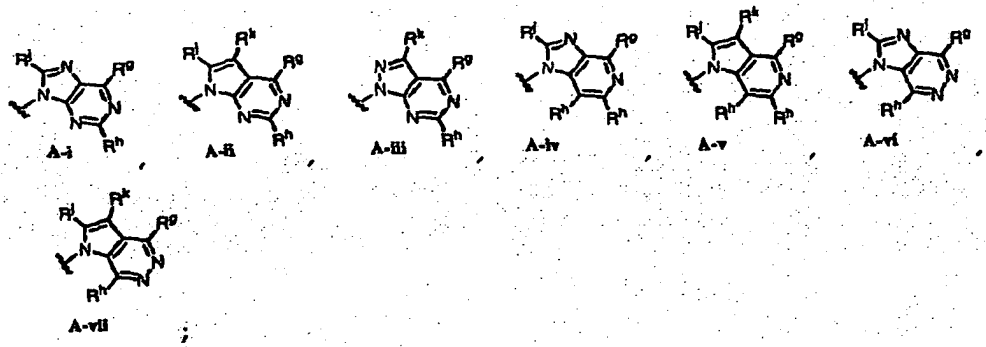


(XII)

em que:

as configurações estereoquímicas indicam estereoquímica absoluta;

o anel A é selecionado do grupo que consistindo em:



e

em que um átomo de nitrogênio de anel, no Anel A é opcionalmente oxidado;

R^b é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático; ou dois R^f, capturados com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f tomado junto com o R^e e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

R^g é hidrogênio, halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou uma arila, heteroarila, heterociclila alifática opcionalmente substituída;

cada R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN, -OH, -O-(C_{1-4} alifático), $-NH_2$, -NH-(C_{1-4} alifático), -N(C_{1-4} alifático), -SH, -S-(C_{1-4} alifático), ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^j é hidrogênio, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)$, ou um grupo alifático, arila, heteroarila, opcionalmente substituído;

R^k é hidrogênio, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)$, ou um grupo alifático opcionalmen-

te substituído;

R^{aa} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; e

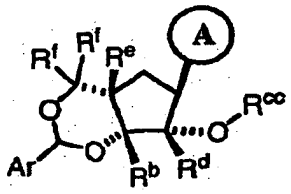
R^{bb} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila;

R^{cc} é hidrogênio ou um grupo protetor hidroxila; ou

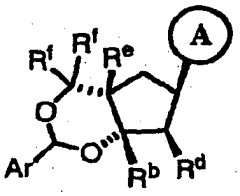
R^{aa} e R^{bb} juntos formam um grupo protetor diol cíclico, ou

R^{aa} e R^{bb} juntos formam um grupo protetor diol cíclico.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pela fórmula (XIa) ou (XIIa):



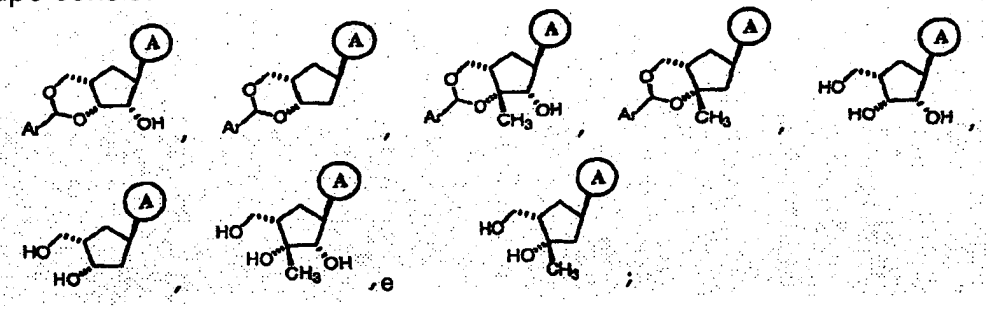
(XIa)



(XIIa)

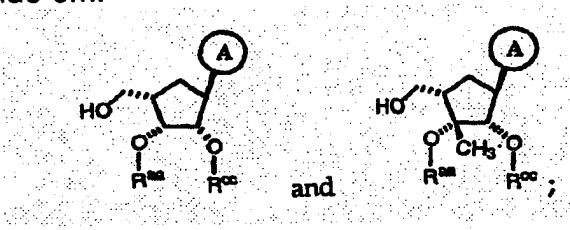
em que Ar é um grupo arila opcionalmente substituído.

26. Composto de acordo com a reivindicação 24, selecionado do grupo consistindo em:



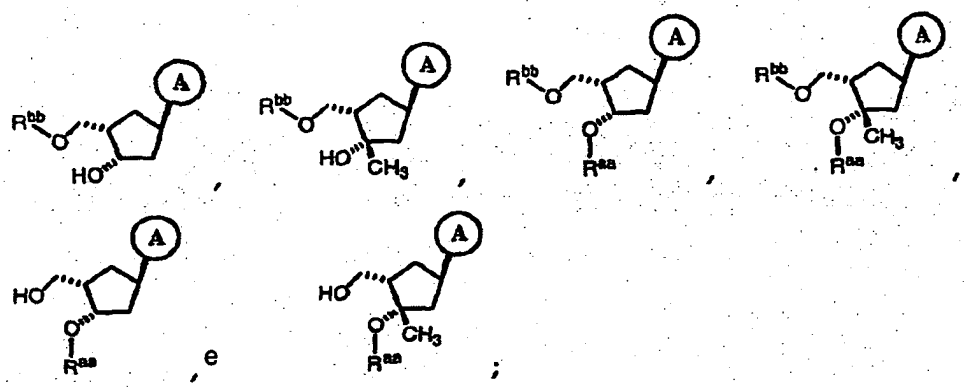
em que Ar é um grupo arila opcionalmente substituído.

27. Composto de acordo com a reivindicação 24, selecionado do grupo consistindo em:



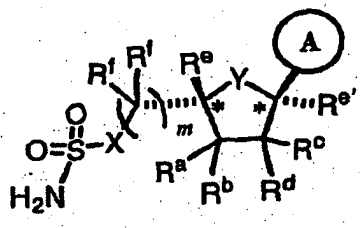
em que R^{aa} e R^{cc} são, cada um, independentemente, um grupo protetor hidroxila, ou R^{aa} e R^{cc} juntos formam um grupo protetor diol cíclico.

28. Composto de acordo com a reivindicação 24, selecionado do grupo consistindo em:



em que R^{aa} e R^{bb} são, cada um, independentemente, um grupo protetor hidroxila.

29. Composição farmacêutica, compreendendo um composto de fórmula (I-A):

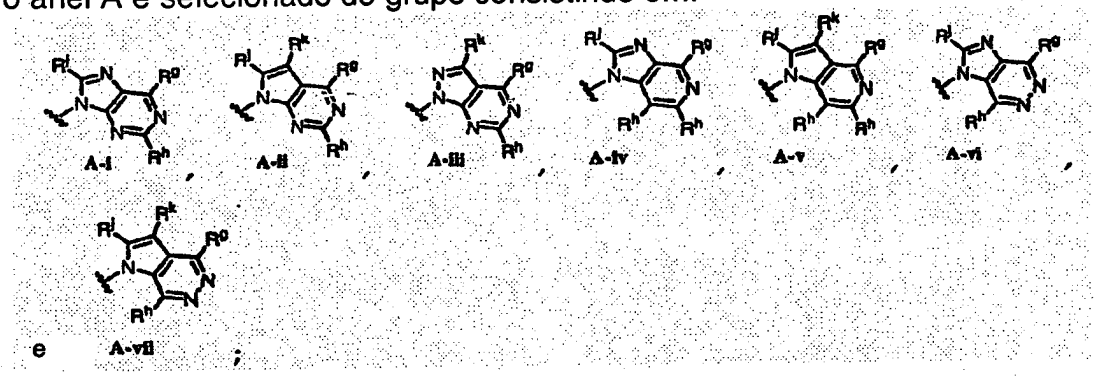


(I-A)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

as configurações estereoquímicas representadas nas posições com asterisco indicam uma estereoquímica relativa;

o anel A é selecionado do grupo consistindo em:



em que um átomo de nitrogênio de anel no Anel A é opcionalmente oxidado;

X é $-CH_2$, -CHF-, $-CF_2$-, -NH-, ou -O-;

Y é -O-, -S-, ou $-C(R^m)(R^n)$;

R^a é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente

substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^c juntos formam uma ligação;

R^b é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^c é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, -CN, $-N_3$, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-NR^4C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^c juntos formam uma ligação;

R^d é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e, tomado junto com um R^f e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

$R^{e'}$ é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático, sempre que se X é -O- ou -NH-, então R^f não é flúor; ou dois R^f tomados juntos formam =O; ou dois R^f, tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados, formam um anel carbocíclico de 3 a 6 membros; ou um R^f, tomado junto com R^e e os átomos de carbono interpostos, formam um anel ciclopropano fundido;

R^g é hidrogênio, halo, $-NO_2$, -CN, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$,$-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$,$-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$ $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou uma arila, heteroarila, ou heterociclila alifática opcionalmente substituída;

cada R^h é independentemente hidrogênio, halo, -CN, $-OR^5$, $-N(R^4)$, $-SR^6$, ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^j é hidrogênio, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)$, ou um grupo arila, heteroarila, alifático opcionalmente substituído;

R^k é hidrogênio, halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído;

R^m é hidrogênio, flúor, $-N(R^4)_2$, ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; e

R^n é hidrogênio, flúor, ou um grupo C_{1-4} alifático opcionalmente substituído; ou

R^m e R^n juntos formam =O ou $=C(R^5)_2$;

cada R^4 é independentemente hidrogênio ou um grupo arila, heteroarila, ou heterociclila, alifático opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, tomados juntos com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituído, tendo, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O, e S;

R^{4x} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, cuja porção arila pode ser opcionalmente substituída;

R^{4y} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, cuja porção arila pode ser opcionalmente substituída, ou anel arila, heteroarila, ou heterociclila de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído; ou

R^{4x} e R^{4y}, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um anel heterociclila de 4 a 8 membros opcionalmente substituído que tem, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados de N, O, e S; e

cada R^5 é independentemente hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^{5x} é independentemente hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou um C_{6-10} arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})fluoroalquila opcionalmente substituído;

cada R^6 é independentemente um grupo alifático, arila ou heteroarila opcionalmente substituído; e

m é 1, 2 ou 3; e

um veículo farmaceuticamente aceitável.

30. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 29, formulada para administração a um paciente humano.

31. Método de diminuição da atividade da enzima E1 em uma amostra, compreendendo o contato da amostra com um composto como definido na reivindicação 1.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, em que a enzima E1 é selecionada do grupo que consiste em NAE, UAE, e SAE.

33. Método de acordo com a reivindicação 32, em que a enzima E1 é NAE.

34. Método para tratamento de câncer em um paciente que necessite dele, compreendendo a administração a um paciente de um composto como definido na reivindicação 1.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, em que o câncer é câncer pulmonar, colorretal, de ovário, ou hematológico.

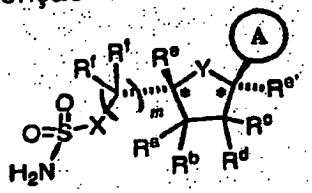
36. Método para tratamento de um distúrbio na resposta imune ou distúrbio de proliferação celular vascular em um paciente que necessite dele, compreendendo a administração a um paciente de um composto de acordo com a reivindicação 1.

PI0702493-0

RESUMO

Patente de Invenção: **"INIBIDORES DE ENZIMAS E1 ATIVADORAS".**

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I)



(I)

que inibem as enzimas E1 ativadoras, composições farmacêuticas compreendendo os compostos e métodos usando os compostos. Os compostos são úteis para o tratamento de distúrbios, particularmente distúrbios de proliferação celular, incluindo cânceres, inflamatórios e neurodegenerativos; e inflamação associada com infecção e caquexia.