



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

(21) PI 0715176-4 A2



(22) Data de Depósito: 06/08/2007
(43) Data da Publicação: 11/06/2013
(RPI 2214)

(51) Int.Cl.:

C07D 213/82
C07D 239/48
C07D 251/18
C07D 403/04
C07D 403/08
C07D 473/32
C07D 498/04
A61K 31/505
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSTOS DE HETEROARILA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ENZIMAS DE ATIVAÇÃO E1

(30) Prioridade Unionista: 08/08/2006 US 60/836,158

(73) Titular(es): Millenium Pharmaceuticals, Inc

(72) Inventor(es): Christopher F. Claiborne, Edward J. Olhava, Gabriel S. Weatherhead, Hirotake Mizutani, Irache Visiers, Stepan Vyskocil, Stephane Peluso, Stephen Critchley, Steven P. Langston

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007017463 de 06/08/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/019124de 14/02/2008

(57) Resumo: COMPOSTOS DE HETEROARILA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ENZIMAS DE ATIVAÇÃO E1. A presente invenção refere-se a compostos que inibem enzimas de ativação E1, composições farmacêuticas que compreendem os compostos, e métodos de utilizar os compostos. os compostos são úteis para tratar distúrbios, particularmente distúrbio de proliferação celular, incluindo cânceres, distúrbios inflamatórios e neurodegenerativos; e inflamação associada com infecção e caquexia.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS DE HETEROARILA UTÉIS COMO INIBIDORES DE ENZIMAS DE ATIVAÇÃO E1".

Reivindicação de Prioridade

5 Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. No. Serial 60/836,158, depositado no dia 8 de agosto de 2006 que está por este meio incorporado por referência em sua totalidade.

Campo da Invenção

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

Antecedente da Invenção

15 A modificação pós-translacional de proteínas por moléculas tipo ubiquitina (ubls) é um processo regulador importante dentro das células, desempenhando papéis fundamentais no controle de muitos processos biológicos incluindo divisão celular, sinalização celular e a resposta imune. Ubls são proteínas pequenas que são covalentemente ligadas a uma lisina em
20 uma proteína alvo por uma ligação de isopeptídeo com uma glicina C-terminal de ubl. A molécula tipo ubiquitina altera a superfície molecular da proteína alvo e pode afetar tais propriedades como interações de proteína-proteína, atividade enzimática, estabilidade e localização celular do alvo.

25 Ubiquitina e outros ubls são ativados por uma enzima E1 específica que catalisa a formação de um intermediário de acil-adenilato com a glicina C-terminal de ubl. A molécula ubl ativada é em seguida transferida ao resíduo de cisteína catalítico dentro da enzima E1 por formação de um intermediário de ligação de tioéster. O intermediário E1-ubl e um associado E2, que resultam em uma troca de tioéster em que o ubl é transferido para a
30 cisteína de sítio ativo de E2. A ubl é em seguida conjugado à proteína alvo, diretamente ou junto com uma ligase de E3, através da formação de ligação de isopeptídeo com o grupo amino de uma cadeia lateral de lisina na proteí-

na alvo.

A consequência biológica de modificação de ubl depende do alvo em questão. Ubiquitina é a melhor caracterizada das ubls e uma consequência de modificação por ubiquitinação é a degradação de proteínas poli-ubiquitinadas pelo proteassoma 26S. Ubiquitina é conjugada em suas proteínas alvo através de uma cascata enzimática que envolve sua enzima de ativação E1 específica, Uba1 (enzima de ativação de ubiquitina, UAE), uma enzima de conjugação da família de E2s, e uma ligase de ubiquitina das classes RING ou HECT de E3s. Veja, Huang e outro, *Oncogene*, 23:1958 71 (2004). Especificidade de alvo é controlada pela combinação particular de proteína E2 e E3, com >40 E2s e >100 E3s que são no momento conhecidas. Além de ubiquitina, há pelo menos 10 proteínas tipo ubiquitina, cada qual acreditada ser ativado por uma enzima de ativação de E1 específica e processada através de séries de reações de conjugação a jusante similares porém distintas. Outras ubls pelas quais as enzimas de ativação E1 foram identificadas incluem Nedd8 (APPBP1 Uba3), ISG15 (UBE1L) e a família SUMO (Aos1-Uba2).

A ubl Nedd8 é ativada pela enzima de ativação de Nedd8 de heterodímero (APPBP1-Uba3) (NAE) e é transferida para uma E2 única (Ubc12), finalmente resultando na ligação em proteínas *cullin*. A função de neddilação é a ativação de ubiquitina ligases com base em *cullin* envolvidas na ubiquitinação e conseqüentemente renovação de muitos ciclos celulares e proteínas de sinalização celular, incluindo p27 e I- κ B. Veja Pan e outro, *Oncogene*. 23:1985 97 (2004). A ubl SUMO é ativada pela enzima de ativação *sumo* de heterodímero (Aos1-Uba2) (SAE) e é transferida para uma E2 única (Ubc9), seguido por coordenação com múltiplas ligases de E3, finalmente resultando na sumoilação de proteínas alvo. Modificação de *Sumo* pode afetar a localização celular de proteínas alvo e proteínas modificadas por membros da família *SUMO* estão envolvidas no transporte nuclear, transdução de sinal e a resposta ao estresse. Veja Seeler e Dejean, *Nat Rev Mol Cell Biol*. 4:690 9, (2003). A função de sumoilação inclui a ativação de séries de reações de sinalização celular (por exemplo, citocina, WNT, fator

de crescimento, e sinalização de hormônio esteróide) envolvidas na regulação de transcrição; bem como séries de reações envolvidas no controle da integridade genômica (por exemplo, replicação de DNA, resposta ao dano de DNA, recombinação e reparo). Veja Muller e outro, *Oncogene*. 23:1998
 5 2006, (2004). Há outras ubls (por exemplo, ISG15, FAT10, Apg12p) das quais as funções biológicas estão ainda sob investigação.

Uma série de reação de importância que é regulada por meio de atividades de enzima de ativação E1 é a série de reação de proteassoma de ubiquitina (UPP). Como discutido acima, as enzimas UAE e NAE regulam a
 10 UPP em duas etapas diferentes na cascata de ubiquitinação. UAE ativa ubiquitina na primeira etapa da cascata, enquanto NAE, por meio da ativação de Nedd8, é responsável pela ativação das ligases com base em *cullin*, que por sua vez são requeridas para a transferência final de ubiquitina em certas proteínas alvo. Uma série de reação de UPP funcional é requerida para a
 15 manutenção de célula normal. A UPP desempenha um papel central na renovação muitas proteínas reguladoras fundamentais envolvidas na transcrição, progressão de ciclo celular e apoptose, todos dos quais são importantes em estados de doença incluindo células de tumor. Veja, por exemplo, King e outro, *Science* 274: 1652-1659 (1996); Vorhees e outro, *Clin. Cancer Res.*,
 20 9: 6316-6325 (2003); e Adams e outro, *Nat. Rev. Cancer*, 4: 349-360 (2004). Células proliferadoras são particularmente sensíveis à inibição de UPP. Veja, Drexler, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 94: 855 860 (1977). O papel da série de reação de UPP na oncogênese levou à investigação da inibição de proteassoma como uma terapia anticâncer potencial. Por exemplo, modulação da
 25 série de reação de UPP por inibição de proteassoma 26S por VELCADE® (bortezomibe) mostrou ser um tratamento eficaz em certos cânceres e foi aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo e linfoma de célula do manto que receberam pelo menos uma terapia anterior. Exemplos de proteínas cujos níveis são controlados por ubiquitina ligases com base em *cullin*
 30 que estão a jusante de atividade de NAE e UAE incluem o inibidor de CDK p27^{Kip1} e o inibidor de NFκB, IκB. Veja, Podust e outro, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 97: 4579 4584 (2000), e Read e outro, *Mol. Cell Biol.*, 20: 2326 2333

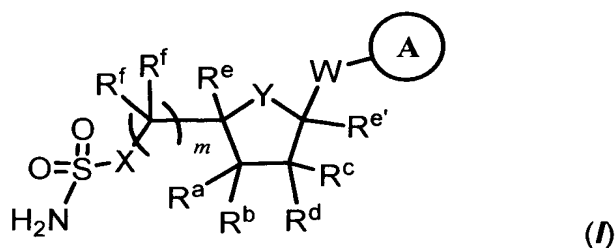
(2000). A inibição da degradação de p27 é esperada bloquear a progressão de células pelas fases G1 e S do ciclo celular. Interferir com a degradação de I κ B deve prevenir a localização nuclear de NF- κ B, transcrição de vários genes dependentes de NF- κ B associados com o fenótipo maligno, e resistência às terapias citotóxicas padrões. Adicionalmente, NF- κ B desempenha um papel fundamental na expressão de vários mediadores pró- inflamatórios, implicando um papel para tais inibidores em doenças inflamatórias. Além disso, a inibição de UPP foi implicada como um alvo útil para terapêuticos adicionais, tais como distúrbios inflamatórios, incluindo, por exemplo, artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, psoríase e lesão de reperfusão; distúrbios neurodegenerativos, incluindo por exemplo, Doença de Parkinson, doença de Alzheimer, distúrbios do códon; dor neuropática; distúrbios isquêmicos, por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto, distúrbios renais; e caquexia. Veja, por exemplo, Elliott e Ross, *Am. J. Clin. Patol.*, 116:637-46 (2001); Elliott e outro, *J. Mol. Med.*, 81:235-45 (2003); Tarlac e Storey, *J. Neurosci. Res.* 74: 406-416 (2003); Mori e outro, *Neuropat. Appl. Neurobiol.*, 31: 53-61 (2005); Manning, *Curr. Pain Headache.*, 8: 192-8 (2004); Dawson e Dawson, *Science*, 302: 819-822 (2003); Kukan, *J. Physiol. Pharmacol.*, 55: 3-15 (2004); Wojcik e DiNapoli, *Stroke*, 35:1506-18 (2004); Lazarus e outro, *Am J Physiol.*, 27:E332-41 (1999).

O alvejamento de enzimas de ativação E1 fornece uma oportunidade única de interferir com uma variedade de séries de reações bioquímicas importantes para manter a integridade de divisão celular e sinalização celular. Enzimas de ativação E1 funcionam na primeira etapa das séries de reações de conjugação de ubl; desse modo, inibição de uma enzima de ativação E1 especificamente modulará as consequências biológicas a jusante da modificação de ubl. Como tal, a inibição destas enzimas de ativação, e a inibição resultante de efeitos a jusante de conjugação de ubl, representa um método de interferir com a integridade da divisão celular, sinalização celular, e vários aspectos de fisiologia celular que são importantes para mecanismos de doença. Desse modo, enzimas E1 tais como UAE, NAE, e SAE, como reguladores de funções celulares diversas, são alvos terapêuticos potenci-

almente importantes para a identificação de novos métodos para tratamento de doenças e distúrbios.

Descrição da Invenção

Esta invenção fornece compostos que são inibidores eficazes de enzimas de ativação E1, particularmente NAE. Os compostos são úteis para inibir atividade de E1 *in vitro* e *in vivo*, e são úteis para o tratamento de distúrbios de proliferação celular, particularmente cânceres, e outros distúrbios associados com atividade de E1. Compostos da invenção são da fórmula geral (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

Anel **A** é um anel de heteroarila contendo nitrogênio de 6 membros, opcionalmente fundido a um anel de arila, heteroarila, cicloalifático ou heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que cada qual ou ambos anéis são opcionalmente substituídos e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente oxidado;

W é -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -CH(R¹)-, -CF(R¹)-, -NH-, -N(R¹)-, -O-, -S-, ou -NHC(O)-;

R¹ é C₁₋₄ alifático ou C₁₋₄ fluoroalifático; ou R¹ é uma cadeia de C₂₋₄ alquilenos que é ligada a uma posição do anel no Anel **A** para formar um anel fundido de 5, 6, ou 7 membros, em que a cadeia de alquilenos é opcionalmente substituída com C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ fluoroalifático, =O, -CN, ou -C(O)N(R⁴)₂;

X é -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH-, ou -O-;

Y é -O-, -S-, ou -C(R^m)(Rⁿ)-;

R^a é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, ou um C₁₋₄ alifático ou C₁₋₄ fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes

independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; ou R^a e R^c juntos formam uma ligação;

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

R^c é selecionado a partir do grupo consistindo 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
10 independentemente selecionados a partir do grupo consistindo 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 a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

15 R^e é hidrogênio, ou C_{1-4} alifático; ou R^e , empregados juntos com um R^f e os átomos de carbono interferentes, formam um anel espirocíclico de 3 a 6 membros; ou R^e , empregado junto com R^m e os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a
20 partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

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

25 cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático; ou dois R^f empregados juntos formam $=O$; ou dois R^f , empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel carbocíclico de 3- a 6-membros; ou um R^f , empregado junto com R^e e os átomos de carbono interferentes, formam um anel espirocíclico
30 de 3- a 6-membros;

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

R^e , empregados juntos com os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático; ou R^m e R^e , empregados juntos com os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático;

R^n é hidrogênio, flúor, ou um grupo alifático de 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 um grupo alifático, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, empregados juntos com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterocíclico de 4- a 8-membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel 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 de arila de qual pode ser opcionalmente substituída;

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

R^{4x} e R^{4y} , empregados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico de 4- a 8-membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir 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} independentemente é 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;

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

roarila opcionalmente substituído; e

m é 1, 2, ou 3.

Compostos da invenção incluem aqueles descritos geralmente acima, e são também definidos e ilustrados pela descrição detalhada e exemplos aqui.

Quando aqui utilizado, o termo "E1," "enzima E1," ou "enzima ativadora E1" refere-se a qualquer uma de uma família de enzimas ativadoras dependentes de ATP relacionadas envolvidas na ativação ou promoção de ubiquitina ou conjugação semelhante à ubiquitina (coletivamente "ubl") em moléculas alvo. Enzimas ativadoras E1 funcionam através de uma formação de intermediário de tioéster/adenilação para transferir o ubl apropriado à enzima de conjugação E2 respectiva através de uma reação de transtilação. O ubl-E2 ativado resultante promove a última conjugação ubl em uma proteína alvo. Uma variedade de proteínas celulares que desempenham um papel na sinalização celular, ciclo celular, e renovação de proteína é substrato para conjugação ubl que é regulada através de enzimas de ativação E1 (por exemplo, NAE, UAE, SAE). A menos que de outra maneira indicado por contexto, o termo "enzima E1" é significado referir-se a qualquer proteína de enzima de ativação E1, incluindo, sem limitação, enzima de ativação nedd8 (NAE (APPBP1/Uba3)), enzima de ativação de ubiquitina (UAE (Uba1)), enzima de ativação de sumo (SAE (Aos1/Uba2)), ou enzima de ativação de ISG15 (Ube1L). Preferivelmente, o termo "enzima E1" refere-se a NAE, SAE ou UAE humano, e mais preferivelmente refere-se a NAE.

O termo "inibidor de enzima E1" ou "inibidor de enzima E1" é utilizado para significar um composto tendo uma estrutura como definido aqui que é capaz de interagir com uma enzima E1 e inibir sua atividade enzimática. Inibição da atividade enzimática de E1 significa reduzir a capacidade de uma enzima E1 ativar a conjugação tipo ubiquitina (ubl) a um peptídeo de substrato ou proteína (por exemplo, ubiquitinação, neddilação, sumoilação). Em várias modalidades, tal redução da atividade de enzima E1 é pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99%. Em várias modalidades,

a concentração de inibidor de enzima E1 exigida para reduzir uma atividade enzimática de E1 é menor do que cerca de 1 μ M, menor do que cerca de 500 nM, menor do que cerca de 100 nM, menor do que cerca de 50 nM, ou menor que cerca de 10 nM.

5 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) promoverem a conjugação ubl em peptídeo de substrato ou proteína em uma concentração que é menor, preferivelmente pelo menos 2-vezes, 5-vezes, 10-vezes, 50-vezes, or 100-vezes menor do
10 que a concentração do inibidor que é requerido para produzir outro efeito biológico não relacionado. Em algumas tais modalidades, o inibidor de enzima E1 reduz a atividade de uma enzima E1 em uma concentração que é mais baixa do que a concentração do inibidor que é exigida para reduzir a atividade enzimática de uma enzima E1 diferente. Em outras modalidades, o inibi-
15 dor de enzima E1 reduz também a atividade enzimática de outra enzima E1, preferivelmente aquela que está implicada no regulamento de séries de reações envolvidas no câncer (por exemplo, NAE e UAE).

 O termo "cerca de" é aqui utilizado para significar aproximadamente(approximately), na região de, aproximadamente(roughly), ou ao redor.
20 Quando o termo "cerca de" é utilizado junto com uma faixa numérica, modifica-se esta faixa estendendo-se os limites acima e abaixo dos valores numéricos mencionados. Em geral, o termo "cerca de" é aqui utilizado para modificar um valor numérico acima e abaixo do valor declarado por uma discrepância de 10%.

25 O termo "alifático", quando aqui utilizado, significa hidrocarbonetos de C₁-C₁₂ de cadeia linear, ramificada ou cíclica que são completamente saturados ou que contêm uma ou mais unidades de insaturação, porém que não são aromáticos. Por exemplo, grupos alifáticos adequados incluem grupos alquila , alquenila, alquinila substituídos ou não substituídos lineares,
30 ramificados ou cíclico e híbridos destes, tal como cicloalquila, (cicloalquil)alquila, (cicloalquenil)alquila ou (cicloalquil)alquenila. Em várias modalidades, o grupo alifático tem um a dez, um a oito, um a seis, um a quatro, ou

um, dois, ou três carbonos.

Os termos "alquila", "alquenila", e "alquinil", utilizados sozinhos ou como parte de uma porção maior, referem-se a um grupo alifático de cadeia linear e ramificada tendo de um a doze átomos de carbono. Para propósitos da presente invenção, o termo "alquila" será utilizado quando o átomo de carbono que liga o grupo alifático ao restante da molécula é um átomo de carbono saturado. Entretanto, um grupo alquila pode incluir insaturação em outros átomos de carbono. Desse modo, grupos alquila incluem, sem limitação, metila, etila, propila, alila, propargila, butila, pentila, e hexila.

10 O termo "alcóxi" se refere a um radical -O-alquila.

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

15 Para propósitos da presente invenção, o termo "alquinila" será utilizado quando o átomo de carbono que liga o grupo alifático ao restante da molécula forma parte de uma ligação tripla de carbono de carbono. Grupos alquinila incluem, sem limitação, etinila, 1-propinila, 1-butinila, 1-pentinila, e 1-hexinila.

O termo "cicloalifático", utilizado sozinho ou como parte de uma porção maior, se refere a um sistema de anel saturado ou parcialmente insaturado cíclico alifático que tem de 3 a cerca de 14 membros, em que o sistema de anel alifático é opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, o cicloalifático é um hidrocarboneto monocíclico tendo 3 a 8 ou 3 a 6 átomos de carbono de anel. Exemplos não limitantes incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, cicloepentenila, ciclooctila, ciclooctenila, e ciclooctadienila. Em algumas modalidades, o cicloalifático é um hidrocarboneto bicíclico fundido ou ligado com ponte tendo 6 - 12, 6 - 10, ou 6 - 8 átomos de carbono de anel, em que qualquer anel individual no sistema de anel bicíclico tem 3 - 8 membros.

Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um

anel cicloalifático, empregados juntos com os átomos de anel intervenientes, formam um anel não aromático de 3 a 8 membros ou aromático de 5 a 6 membros fundido opcionalmente substituído tendo 0 - 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N, e S. Desse modo, o termo "cicloalifático" inclui anéis alifáticos que são fundidos em um ou mais anéis de arila, heteroarila, ou heterociclila onde o radical ou ponto de ligação está no anel alifático. Exemplos não limitantes incluem indanila, 5,6,7,8-tetraidroquinoxalinila, decaidronaftila, ou tetraidronaftila, 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, como pode ser o caso, que é substituído com um ou mais átomos de halogênio. Quando aqui utilizado, o termo "halogênio" ou "halo" significa F, Cl, Br, ou I. O termo "fluoroalifático" refere-se a um haloalifático em que o halogênio é flúor. Exemplos não limitantes de fluoroalifáticos incluem $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, e $-\text{CF}_2\text{CF}_3$.

Os termos "arila" e "ar-", utilizados sozinhos ou como parte de uma porção maior, por exemplo, "aralquila", "aralcóxi", ou "ariloxialquila", referem-se a um hidrocarboneto aromático de C_6 a C_{14} , compreendendo um a três anéis, cada do qual é opcionalmente substituído. Preferivelmente, o grupo arila é um grupo C_6 -10 arila. Grupos arila incluem, sem limitação, fenila, naftila, e antracenila. Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um anel de arila, empregados juntos com os átomos de anel intervenientes, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros ou aromático de 5 a 6 membros fundido opcionalmente substituído tendo 0 - 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N, e S. Desse modo, o termo "arila", quando aqui utilizado, inclui grupos nos quais um anel aromático é fundido a um ou mais anéis de heteroarila, cicloalifáticos, ou de 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, cinolinila, ftalazinila, quinazo-

linila, quinoxalinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, fluorenila, indanila, fenantridinila, tetraidronaftila, 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 utilizado intercambialmente com os termos "grupo arila", "porção de arila, e "anel de arila".

Um "aralquila" ou "arilalquila" compreende um grupo arila covalentemente ligado a um grupo alquila, qualquer 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-", utilizados sozinhos ou como parte de uma porção maior, por exemplo, heteroaralquila, ou "heteroaralcóxi", referem-se a grupos tendo 5 a 14 átomos de anel, preferivelmente 5, 6, 9, ou 10 átomos de anel; tendo 6, 10, or 14 π elétrons compartilhados em uma disposição cíclica; e tendo, além de 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. Desse modo, quando utilizado em referência a um átomo de anel de um heteroarila, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio oxidado (como em N-óxido de piridina). Certos átomos de nitrogênio de grupos heteroarila de 5 membros também são substituíveis, como também definido 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 em um anel de heteroarila, empregados juntos com os átomos de anel intervenientes, formam um anel não aromático de 4 a 8 membros ou aromático de 5 a 6 membros fundido opcionalmente substituído tendo 0 - 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N, e S. Desse modo, os termos "heteroarila" e "heteroar-", quando aqui utilizados, da mesma for-

ma incluem grupos nos quais um anel heteroaromático é fundido a um ou mais anéis de arila, cicloalifático, ou de heterociclila onde o radical ou ponto de ligação está no anel heteroaromático. Exemplos não limitantes incluem indolila, isoindolila, benzotienila, benzofuranila, dibenzofuranila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, e piri-
do[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 utilizado intercambialmente com os termos "anel de heteroarila", ou "grupo heteroarila" qualquer de cujos termos incluem anéis que são opcionalmente substituídos. O termo "heteroaralquila" refere-se a um grupo alquila substituído por uma heteroarila, em que as porções de alquila e heteroarila são independentemente opcionalmente substituídas.

Quando aqui utilizado, os termos "anel aromático" e "sistema de anel aromático" referem-se a um grupo mono, bi, ou tricíclico opcionalmente substituído tendo 0 - 6, preferivelmente 0 - 4 heteroátomos de anel, e tendo 6, 10, ou 14 π elétrons compartilhados em uma disposição cíclica. Desse modo, os termos "anel aromático" e "sistema de anel aromático" abrangem grupos arila e heteroarila.

Quando aqui utilizado, os termos "heterociclo", "heterociclila", "radical heterocíclico", e "anel heterocíclico" são intercambialmente utilizados e referem-se a uma porção heterocíclica monocíclica de 3 a 7 membros estável, ou a uma bicíclica de 6 a 10 membros ligada com ponte ou de 7 a 10 membros fundida que é saturada ou parcialmente insaturado, e tendo, além de átomos de carbono, um ou mais, preferivelmente um a quatro, heteroátomos, como definido acima. Quando utilizado em referência a um átomo de anel de um heterociclo, o termo "nitrogênio" inclui um nitrogênio substituído. Como um exemplo, em um anel de heterociclila tendo 1-3 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio, o nitrogênio pode ser N (como em 3,4-diidro-2H-pirrolila), NH (como em pirrolidinila), ou ^+NR (como em pir-

rolidinila N-substituída). Um anel heterocíclico pode ser ligado a seu grupo
pendente em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta em
uma estrutura estável, e qualquer dos átomos de anel pode ser opcional-
mente substituído. Exemplos de tais radicais heterocíclicos saturados ou
5 parcialmente insaturados incluem, sem limitação, tetraidrofurânila, tetraidro-
tienila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolinila, tetraidroquinolinila,
tetraidroisoquinolinila, decaidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxani-
la, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, e quinuclidini-
la.

10 Em algumas modalidades, dois substituintes adjacentes em um
anel heterocíclico, empregados juntos com os átomos de anel intervenientes,
formam um anel não aromático de 3 a 8 membros ou aromático de 5 a 6
membros fundido opcionalmente substituído tendo 0 - 3 heteroátomos de
anel selecionados a partir do grupo que consiste em O, N, e S. Desse modo,
15 os termos "heterocíclico", "heterociclila", "anel de heterociclila", "grupo hete-
rocíclico", "porção heterocíclica, e "radical heterocíclico", são utilizados inter-
cambialmente aqui, e incluem grupos nos quais um anel de heterociclila é
fundido a um ou mais anéis de arila, heteroarila, ou cicloalifático, tal como
indolinila, 3H-indolila, cromanila, fenantridinila, ou tetraidroquinolinila onde o
20 radical ou ponto de ligação está no anel de heterociclila. Um grupo heteroci-
clila pode ser mono, bi, tri, ou policíclico, preferivelmente mono, bi, ou tricícli-
co, mais preferivelmente mono ou bicíclico. O termo "heterociclilalquila" refe-
re-se a um grupo alquila substituído por uma heterociclila, em que as por-
ções de alquila e heterociclila independentemente são opcionalmente substi-
25 tuídas.

Quando aqui utilizado, o termo "parcialmente insaturado" refere-
se a uma porção de anel que inclui pelo menos uma ligação dupla ou tripla
entre os átomos de anel. O termo "parcialmente insaturado" é pretendido
abranger anéis que têm múltiplos sítios de insaturação, porém não é preten-
30 dido incluir porções de arila ou heteroarila, como aqui definido.

O termo "grupo ligador" ou "ligador" significa uma porção orgâni-
ca que conecta duas partes de um composto. Ligadores compreendem tipi-

camente um átomo tal como oxigênio ou enxofre, uma unidade tal como –NH–, –CH₂–, –C(O)–,

–C(O)NH–, ou uma cadeia de átomos, tal como uma cadeia de alquilenos. A massa molecular de um ligador está tipicamente na faixa de cerca de 14 a 200, preferivelmente na faixa de 14 a 96 com um comprimento de até cerca de seis átomos. Em algumas modalidades, o ligador é uma cadeia de C₁₋₆ alquilenos que é opcionalmente substituída.

O termo "alquilenos" refere-se a um grupo alquila bivalente. Uma "cadeia de alquilenos" é um grupo polimetileno, isto é, (CH₂)_n, em que n é um número 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 alquilenos substituída é um grupo polimetileno em que um ou mais átomos de hidrogênio de metileno são substituídos com um substituinte. Substituintes adequados incluem aqueles descritos abaixo para um grupo alifático substituído. Uma cadeia de alquilenos pode da mesma forma ser substituída em um ou mais posições com um grupo alifático ou um grupo alifático substituído.

Uma cadeia de alquilenos pode da mesma forma ser opcionalmente interrompida por um grupo funcional. Uma cadeia de alquilenos é "suspensa" por um grupo funcional quando uma unidade de metileno interna é substituída com o grupo funcional. Exemplos de "grupos funcionais interrompidos" 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⁺)CO₂–, –C(O)N(R⁺)–, –C(O)–, –C(O)–C(O)–, –CO₂–, –OC(O)–, –OC(O)O–, –OC(O)N(R⁺)–, –C(NR⁺)=N–, –C(OR⁺)=N–, –N(R⁺)–N(R⁺)–, 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, empregados juntos com o átomo de nitrogênio, formam um anel aromático ou não aromático de cinco a oito membros tendo, além do átomo de nitrogênio, zero a dois heteroátomos de anel selecionados de N, O, e S. Cada R⁺ independentemente é hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído.

Exemplos de cadeias de C₃₋₆ alquilenos que foram "interrompi-

das" com $-O-$ incluem $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O(CH_2)_2-$, $-CH_2O(CH_2)_3-$, $-CH_2O(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2OCH_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2O(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)-$, $-(CH_2)_3O(CH_2)_2-$, e $-(CH_2)_4O(CH_2)-$. Outros exemplos de cadeias de alquilenos que são "interrompidas" com grupos funcionais incluem

5 $-CH_2GCH_2-$, $-CH_2G(CH_2)_2-$, $-CH_2G(CH_2)_3-$, $-CH_2G(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_2GCH_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2G(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)-$, $-(CH_2)_3G(CH_2)_2-$, e $-(CH_2)_4G(CH_2)-$, em que G é um dos "grupos funcionais interrompidos" listados acima.

Para propósitos de clareza, todos os grupos bivalentes descritos

10 aqui, incluindo, por exemplo, os ligadores de cadeia de alquilenos descritos acima e as variáveis D, E, F, G, Q, U, W, I, V^1 , T^1 , T^2 , T^3 , e T^4 são pretendidos ser lidos da esquerda para direita, com uma leitura da esquerda-para-direita correspondente da fórmula ou estrutura em que a variável aparece. Quando o grupo bivalente está contido dentro de um anel, uma leitura

15 da esquerda-para-direita da variável corresponde a uma leitura em sentido horário da estrutura de anel na qual a variável aparece.

Alguém de experiência ordinária na técnica reconhecerá que quando uma cadeia de alquilenos tendo uma interrupção é ligada a um grupo funcional, certas combinações não são suficientemente estáveis para uso

20 farmacêutico. Apenas compostos estáveis ou quimicamente possíveis estão dentro do escopo da presente invenção. Um composto estável ou quimicamente possível é aquele em que a estrutura química não é alterada substancialmente quando mantida em uma temperatura de cerca de 80°C a cerca de $+40^\circ\text{C}$, preferivelmente de cerca de -20°C a cerca de $+40^\circ\text{C}$, na ausência

25 de umidade ou outras condições quimicamente reativas, durante pelo menos uma semana, ou um composto que mantém sua integridade longa o bastante para ser útil para administração terapêutica ou profilática a um paciente.

O termo "substituído", quando aqui utilizado, significa que um radical de hidrogênio da porção alvo é substituído com o radical de um substituinte especificado, contanto que a substituição resulte em um composto

30 estável ou quimicamente possível. O termo "substituível", quando utilizado em referência a um átomo alvo, significa que ligado ao átomo é um radical

de hidrogênio, que pode ser substituído com o radical de um substituinte adequado.

A frase "um ou mais substituintes", quando aqui utilizada, refere-se a vários substituintes que iguala-se de um ao número máximo de substituintes possíveis com base no número de sítios de ligação disponíveis, con-
 5 tanto que as condições anteriores de estabilidade e viabilidade química sejam conhecidas. A menos que de outra maneira indicado, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Quando
 10 aqui utilizado, o termo "independentemente selecionado" significa que os mesmos ou diferentes valores podem ser selecionados para exemplos múltiplos de uma determinada variável em um único composto.

Um grupo arila (incluindo a porção de arila em aralquila, aralcóxi, ariloxialquila e similares) ou heteroarila (incluindo a porção de heteroarila em heteroaralquila e heteroaralcóxi e similares) pode conter um ou mais substi-
 15 tuíntes. Exemplos de substituintes adequados no átomo de carbono não saturados no átomo de carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila incluem -halo, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR^o, -S(O)R^o, -SO₂R^o, -SO₂N(R*)₂, -N(R*)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R*)₂, -NR⁺CO₂R^o,
 20 -O-CO₂R^o, -OC(O)N(R*)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R*)₂, -C(O)N(R*)OR*, -C(O)N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-N(R*)₂, -C(=NR⁺)-N(R*)-OR*, -C(=NR⁺)-OR*, -C(R^o)=N-OR*, -N(R*)-N(R*)₂, -N(R*)OR*, -N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)₂, -N(R*)C(=NR⁺)-N(R*)-C(O)R*, -N(R*)C(=NR⁺)-R^o, -NR⁺SO₂R^o, -NR⁺SO₂N(R*)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂,
 25 -O-P(O)-OR*, e -P(O)(NR⁺)-N(R*)₂, em que R^o é um grupo alifático ou de arila opcionalmente substituído, e R⁺ e R* são como definidos acima, ou dois substituintes adjacentes, empregados juntos com seus átomos intervenientes, formam um anel de 5 a 6 membros insaturado ou parcialmente insaturado tendo 0 - 3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo que con-
 30 siste em O, N, e S.

Um grupo alifático ou um anel heterocíclico não aromático pode ser substituído com um ou mais substituintes. Exemplos de substituintes a-

dequados no carbono saturado de um grupo alifático ou de um anel heterocíclico não aromático incluem, sem limitação, aqueles listados acima para o carbono insaturado de um grupo arila ou heteroarila e o seguinte: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R°, =N-NHSO₂R°, ou =N-R*, onde = representa uma ligação dupla, e cada R* e R° são como definidos acima. Alguém de experiência ordinária na técnica reconhecerá que substituintes que são ligados por meio de uma ligação dupla requer substituição de dois radicais de hidrogênio no átomo de carbono substituível. Com a finalidade de clareza, o termo "alifático substituído" refere-se a um grupo alifático que tem pelo menos um substituinte não alifático.

Substituintes adequados em um átomo de nitrogênio substituível de um anel de heteroarila ou heterocíclico incluem -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R°, -C(O)-C(O)R* -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R°, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂, e -NR*SO₂R°; em que cada R* e R° são como definidos acima.

A menos que de outra maneira declarado, estruturas descritas aqui são pretendidas incluir compostos que diferem-se apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo a estrutura presente com exceção da substituição de um átomo de hidrogênio por um deutério ou trítio, ou a substituição de um átomo de carbono por um carbono enriquecido com ¹³C ou ¹⁴C está dentro do escopo da invenção.

Ficará evidente para alguém versado na técnica que certos compostos desta invenção podem existir em formas tautoméricas, todas as tais formas tautoméricas dos compostos estando dentro do escopo da invenção. A menos que a configuração estereoquímica seja expressamente definida, estruturas descritas aqui são pretendidas incluir todas as formas esterequímicas da estrutura; isto é, as configurações *R* e *S* para cada centro assimétrico. Portanto, a menos que de outra maneira indicado, isômeros estereoquímicos simples bem como misturas enantioméricas e diastereoméricas dos compostos presentes estão dentro do escopo da invenção. Por meio de exemplo, os compostos de fór-

mula (*I*) em que R^a é hidróxi podem ter a configuração *R* ou *S* no átomo de carbono que suporta R^a . Ambos isômeros estereoquímicos *R* e *S*, bem como todas as misturas destes, estão incluídos dentro do escopo da invenção.

5 Onde a configuração estereoquímica em um dado centro assimétrico é definida pela estrutura, a menos que estabelecido de outra maneira, a configuração descrita indica a estereoquímica relativa a outros centros assimétricos na molécula. Onde a configuração estereoquímica é definida pelo nome químico, as designações (rel), (*R**), e (*S**) indicam a estereoquímica relativa, enquanto as designações (+), (-), (*R*), (*S*), e (abs) indicam a
10 estereoquímica absoluta.

Nos compostos de fórmula (*I*), onde a estereoquímica relativa é definida, a pureza diastereomérica do composto preferivelmente é pelo menos 80%, mais preferivelmente pelo menos 90%, ainda mais preferivelmente pelo menos 95%, e ainda mais preferivelmente pelo menos 99%. Quando
15 aqui utilizado, o termo "pureza diastereomérica" refere-se à quantidade de um composto tendo a estereoquímica relativa representada, expressa como uma percentagem da quantidade total de todos os diastereômeros presentes.

Em algumas modalidades, configurações estereoquímicas descritas nas posições com asterísco indicam absoluto bem como estereoquímica relativa. Preferivelmente, a pureza enantiomérica do composto é de pelo menos 80%, mais preferivelmente pelo menos 90%, ainda mais preferivelmente pelo menos 95%, e ainda mais preferivelmente pelo menos 99%. Quando aqui utilizado, o termo "pureza enantiomérica" refere-se à quantidade de um composto tendo a estereoquímica absoluta descrita, expressa
20 como uma porcentagem da quantidade total do composto descrito e seu enantiômero.

Métodos para determinar a pureza diastereomérica e enantiomérica são bem conhecidos na técnica. Pureza diastereomérica pode ser determinada por qualquer método analítico capaz de quantitativamente distinguir entre um e seus diastereômeros. Exemplos de métodos analíticos adequados incluem, sem limitação, espectroscopia de ressonância magnética
30

nuclear (NMR), cromatografia de gás (GC), e cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Similarmente, pureza enantiomérica pode ser determinada por qualquer método analítico capaz de quantitativamente distinguir entre um composto e seu enantiômero. Exemplos de métodos analíticos adequados incluem, sem limitação, GC ou HPLC, utilizando um material de empacotamento de coluna quiral. Enantiômeros podem da mesma forma ser distinguíveis por NMR se primeiro derivados com um agente de derivação opticamente enriquecido, por exemplo, ácido de Mosher.

Nos compostos de fórmula (I), X é -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH-, ou -O-. Em algumas modalidades, X é -CH₂-, -NH-, ou -O-. Em certas modalidades, X é -NH- ou -O-. Em certas modalidades particulares, X é -O-.

Nos compostos de fórmula (I), Y é -O-, -S-, ou -C(R^m)(Rⁿ)-, onde R^m e Rⁿ são como descritos acima. Em algumas modalidades, R^m é hidrogênio, flúor, -NH₂, -NH(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, ou C₁₋₄ alifático. Em algumas outras modalidades, R^m e Rⁿ juntos formam =O. Em outras modalidades, R^m e R^e, empregados juntos com os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C₁₋₄ alifático; ou R^m e R^e, empregados juntos com os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C₁₋₄ alifático. Em certas modalidades, Y é -O- ou -CH₂. Em certas modalidades particulares, Y é -CH₂.

Nos compostos de fórmula (I), W é -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -CH(R¹)-, -CF(R¹)-, -NH-, -N(R¹)-, -O-, -S-, ou -NHC(O)-, onde R¹ é C₁₋₄ alifático ou C₁₋₄ fluoroalifático, ou R¹ é uma cadeia de C₂₋₄ alquilenos que é ligada a uma posição do anel no Anel A para formar um anel fundido de 5, 6, ou 7 membros, em que a cadeia de alquilenos é opcionalmente substituída com C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ fluoroalifático, =O, -CN, ou -C(O)N(R⁴)₂. Em algumas modalidades, W é -CH(R¹)- ou -N(R¹)-, e R¹ é uma cadeia de C₂₋₃ alquilenos que é ligada a uma posição do anel no Anel A para formar um anel fundido de 5- ou 6-membros, em que a cadeia de alquilenos é opcionalmente substituída

com C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, $=O$, $-CN$, ou $-C(O)N(R^4)_2$. Em algumas outras modalidades, W é $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, ou $-NHC(O)-$. Em certas modalidades, W é $-O-$, $-NH-$, ou $-NHC(O)-$. Em certas modalidades particulares, W é $-NH-$.

- 5 Nos compostos de fórmula (I), R^a é selecionado a partir do grupo consistindo 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 consistindo 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. Em algumas modalidades, R^a é selecionado a partir do grupo consistindo 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,
- 10
- 15 R^a é selecionado a partir do grupo consistindo 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 consistindo em hidrogênio, $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$, e flúor. Em certas modalidades particulares, R^a é $-OH$.

- Nos compostos de fórmula (I), R^c é selecionado a partir do grupo consistindo 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 consistindo 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. 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 certas modalidades, R^c é hidrogênio, $-OH$, $-OCH_3$, ou flúor. Em certas modalidades particulares, R^c é hidrogênio ou $-OH$.
- 20
- 25

- 30 Nos compostos de fórmula (I), R^b e R^d são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo consistindo 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 qual hidrogênio.

Em uma modalidade, R^a e R^c são cada qual -OH, e R^b e R^d são cada qual hidrogênio. Em outra modalidade, R^a é -OH, e cada qual dentre
 5 R^b , R^c , e R^d é hidrogênio. Em outra modalidade, R^a é -OH, R^c é flúor ou -OCH₃, e R^b e R^d são cada qual hidrogênio. Em outra modalidade, R^a é -OH, R^b é -CH₃, R^c é hidrogênio ou -OH, e R^d é hidrogênio. Em outra modalidade, R^a e R^c juntos formam uma ligação, e R^b e R^d são cada qual hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), cada R^f independentemente é
 10 hidrogênio, flúor, C_{1-4} alifático, ou C_{1-4} fluoroalifático; ou dois R^f , empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalifático de 3- a 6-membros; ou um R^f , empregado junto com R^e e os átomos de carbono interferentes, formam um anel espirocíclico de 3- a 6-membros; ou dois R^f juntos formam =O. Em algumas modalidades, R^f não
 15 é flúor se X for -O- ou -NH-. Em algumas modalidades, cada R^f independentemente é hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em algumas tais modalidades, cada R^f independentemente é hidrogênio ou -CH₃. Em certas modalidades, um R^f é hidrogênio ou -CH₃, e o outro R^f é hidrogênio. Em certas modalidades particulares, cada R^f é hidrogênio.

20 Nos compostos de fórmula (I), R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e , empregado junto com um R^f e os átomos de carbono interferentes, formam um anel espirocíclico de 3- a 6-membros; ou R^e , empregado junto com R^m e os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes
 25 independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático. Em algumas tais modalidades, R^e é hidrogênio ou -CH₃. Em certas modalidades, R^e é hidrogênio.

Nos compostos de fórmula (I), R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático; ou R^e , empregado junto com R^m e os átomos de carbono interferentes, for-
 30 mam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C_{1-4} alifático. Em algumas modalidades, R^e é hidrogênio ou C_{1-4} alifático.

Em algumas tais modalidades, $R^{e'}$ é hidrogênio ou $-CH_3$. Em certas modalidades, $R^{e'}$ é hidrogênio.

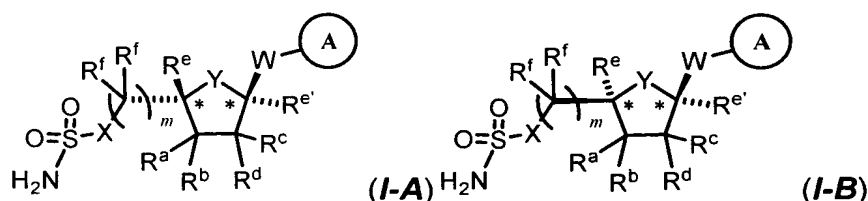
Nos compostos de fórmula (I), a variável m é 1, 2, ou 3. Em algumas modalidades, m é 1.

- 5 Nos compostos de fórmula (I), Anel **A** é um anel de heteroarila contendo nitrogênio de 6 membros, opcionalmente fundido a um anel de arila, heteroarila, cicloalifático ou heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que qualquer um ou ambos anéis são opcionalmente substituídos e um átomo de nitrogênio de anel é opcionalmente oxidado. Em algumas modalidades, Anel
- 10 **A** é um anel de piridina, pirimidina, ou 1,3,5-triazina opcionalmente substituído. Em outras modalidades, Anel **A** é um anel de piridina ou pirimidina que é fundido a um anel de arila, heteroarila, cicloalifático ou heterocíclico de 5- ou 6-membros, em que qualquer um ou ambos anéis são opcionalmente substituídos. Em algumas tais modalidades, Anel **A** é fundido a um anel de benze-
- 15 no, imidazol, pirrol, ou oxazol opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, caracterizado por um ou mais dos seguintes aspectos:

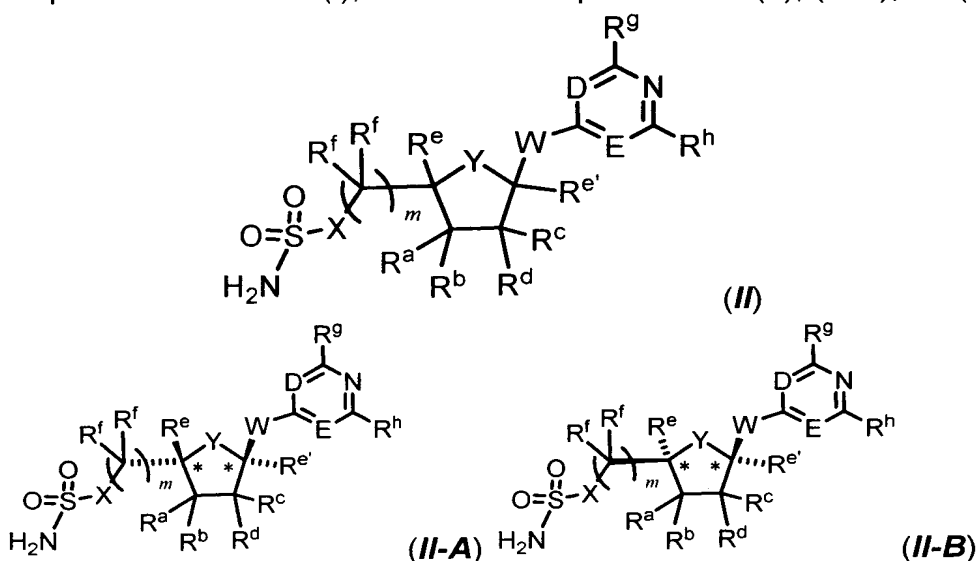
- 20 X é $-O-$;
 Y é $-CH_2-$;
 W é $-NH-$;
 R^a é $-OH$;
 R^b e R^d são cada qual independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alifático;
- 25 R^c é hidrogênio, flúor, ou $-OR^5$;
 R^e e $R^{e'}$ são cada qual hidrogênio;
 cada R^f é hidrogênio; e
 m é 1.

- Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um subgênero
- 30 dos compostos de fórmula (I), caracterizado por fórmula (**I-A**) ou (**I-B**):



ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que Anel **A** e as variáveis W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (I).

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (I), caracterizado por fórmula (II), (II-A), ou (II-B):



ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que:

D é -N= ou -C(R^h)=;

E é -N= ou -C(R^h)=;

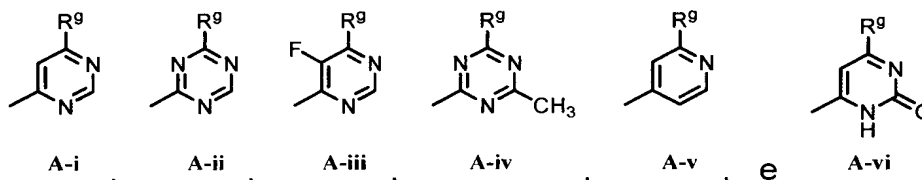
R⁹ é hidrogênio, halo, ciano, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵,
 10 -SR⁶, -S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂,
 -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶,
 -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵,
 -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂,
 -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵,
 15 -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, ou um alifático, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído;

cada R^h independentemente é hidrogênio, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶, ou um grupo alifático de C₁₋₄ opcionalmente substituído; e

as variáveis W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (I).

Em algumas modalidades, cada R^h nas fórmulas (II), (II-A), e (II-B) independentemente é hidrogênio, halo, -CN, -OH, -O-(C₁₋₄ alifático), -NH₂, -NH-(C₁₋₄ alifático), -N(C₁₋₄ alifático)₂, -SH, -S-(C₁₋₄ alifático), ou um grupo alifático de C₁₋₄ opcionalmente substituído. Em certas modalidades, cada R^h independentemente é hidrogênio, flúor, -CH₃, -CF₃, ou -OH. Em certas modalidades particulares, R^h é hidrogênio.

Em algumas modalidades, Anel A é selecionado a partir do grupo consistindo em:



Em algumas modalidades, R^g é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{1g}, -R^{2g}, -T¹-R^{1g}, -T¹-R^{2g}, -V¹-T¹-R^{1g}, -V¹-T¹-R^{2g}, -V¹-R^{1g}, ou -T¹-V¹-R^{1g}, onde as variáveis R^{1g}, R^{2g}, V¹, e T¹ têm os valores descritos abaixo.

T¹ é uma cadeia de C₁₋₆ alquilenos substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b} independentemente selecionados, em que a cadeia de alquilenos opcionalmente é interrompida por -C(R⁵)=C(R⁵)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SO₂N(R⁴)-, -N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -NR⁴C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-, -N(R⁴)-C(=NR⁴)-, -N(R⁴)CO₂-, -N(R⁴)SO₂-, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)-, -OC(O)-, -OC(O)N(R⁴)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁴)-, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-, -C(NR⁴)=N(R⁴)-, -C(=NR⁴)-O-, ou -C(R⁶)=N-O-, e em que T¹ ou uma porção deste opcionalmente forma parte de um anel de 3-7 membros. Em algumas modalidades, T¹ é uma cadeia de C₁₋₄ alquilenos opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor, C₁₋₄ alifático, e C₁₋₄ fluoroalifático.

Cada R^{3a} independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em -F, -OH, -O(C₁₋₄ alquil), -CN, -N(R⁴)₂, -C(O)(C₁₋₄ alquil), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₄ alquil), -C(O)NH₂, e -C(O)NH(C₁₋₄ alquil).

Cada R^{3b} independentemente é uma cadeia de C₁₋₃ alifático op-

cionalmente substituído com R^{3a} ou R^7 , ou dois substituintes R^{3b} no mesmo átomo de carbono, empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalifático de 3- a 6-membros.

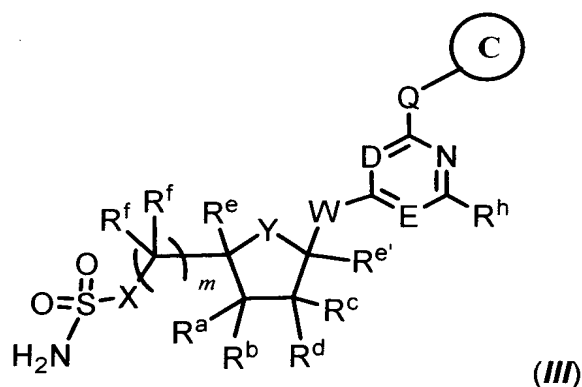
5 Cada R^7 independentemente é um anel de arila ou heteroarila opcionalmente substituído.

V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$, $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$,
 10 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, ou $-C(R^6)=N-O-$. Em algumas modalidades, V^1 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 tais modalidades, V^1 é $-N(R^4)C(O)-$ ou $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$. Em outras modalidades, V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$,
 15 $-S-$, ou $-N(R^4)-$.

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

Cada R^{2g} independentemente é $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$,
 20 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, ou $-C(R^6)=N-OR^5$.

25 A invenção da mesma forma refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (II), caracterizados por fórmula (III):



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

Q é $-T^1$ - ou $-V^1-T^1$ -;

V^1 é $-N(R^8)-$, $-O-$, ou $-S-$;

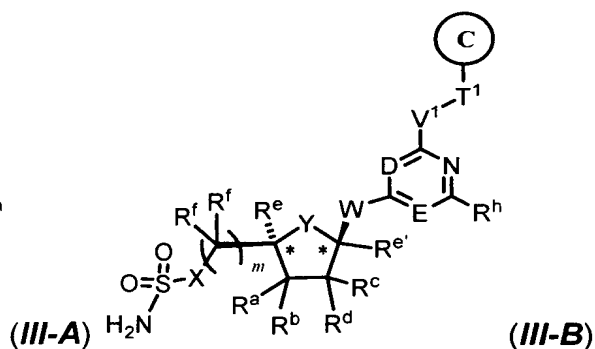
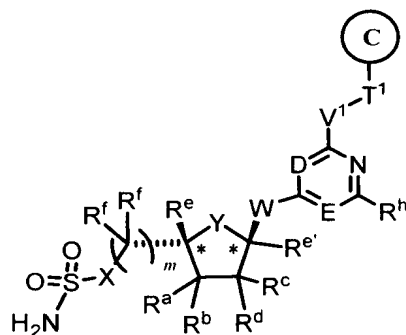
R^8 é hidrogênio ou C_{1-4} alifático;

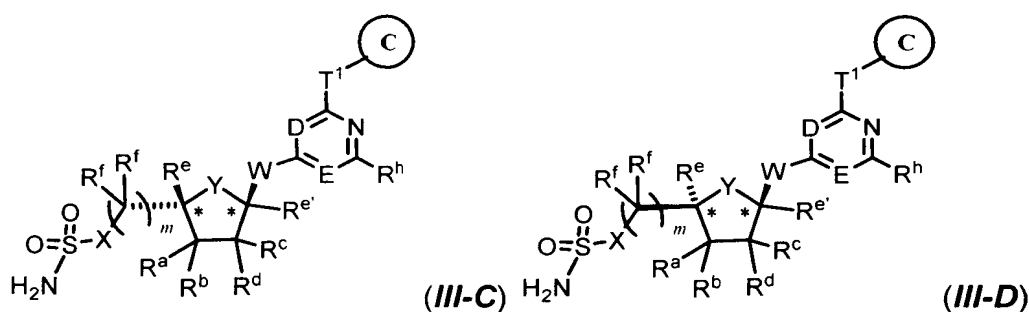
- 5 T^1 é uma cadeia de C_{1-4} alquilenos opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático;

Anel **C** é um anel de heterociclila ou cicloalifático de 3- a 8-membros, ou um anel de arila ou heteroarila de 5- ou 6-membros; e

- 10 as variáveis D, E, W, X, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmulas (I) e (II).

A invenção da mesma forma refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (III) caracterizado por fórmula (III-A), (III-B), (III-C), ou (III-D):





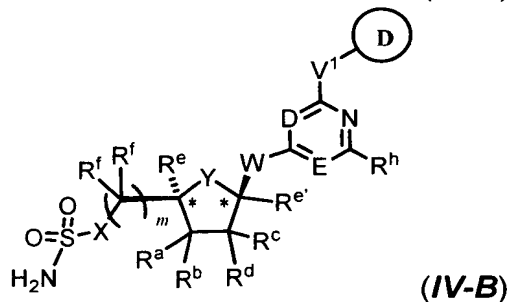
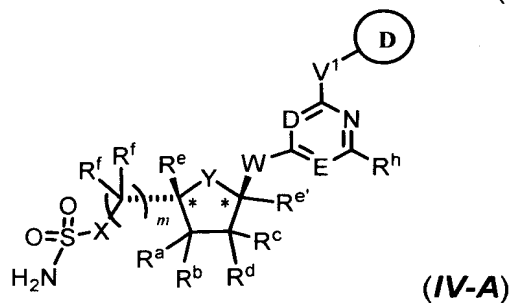
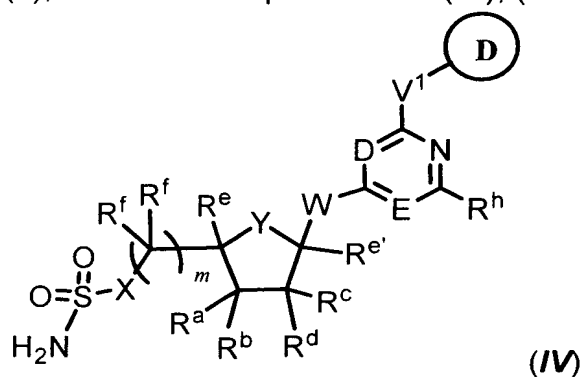
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que todas as variáveis são como descrito para fórmula (III).

Em algumas modalidades, Anel C é substituído com 0-2 R^o e 0-2 R^{8o} , onde:

- 5 cada R^o independentemente é 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 de anel saturado, empregados juntos com o átomo de carbono, formam um anel de heterociclila ou cicloalifático espirocíclico de 3- a 8-membros opcionalmente substituído; ou dois R^o adjacente, empregados juntos com os átomos de anel interferentes, formam um anel aromático ou não aromático de 4- a 8-membros fundido opcionalmente substituído tendo 0-3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo consistindo em O, N, e S;
- 20 cada R^{8o} independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo 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 com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; e as variáveis R^{4x} , R^{4y} , e R^{5x} têm os valores descritos acima para fórmula (I).
- 25 Em algumas tais modalidades, Anel C é um anel de C_{3-6} cicloalifático, 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 tetraidropirimidinila, qualquer dos quais é substituído com 0-2 R^o e 0-2 R^{8o} . Em certas modalidades, Anel C é um anel de C_{3-6} cicloalifático, fenila, oxazolila, ou isoxazolila, qualquer dos quais é substituído com 0-2 R^{8o} e opcionalmente é fundido a um anel de benzeno, dioxolano, ou dioxano opcionalmente substituído.

A invenção da mesma forma refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (II), caracterizado por fórmula (IV), (IV-A), ou (IV-B):



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

V^1 é $-N(R^8)-$, $-O-$, ou $-S-$;

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

Anel **D** é um sistema de anel mono ou bicíclico opcionalmente substituído; e

as variáveis D, E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (II).

Em algumas modalidades, Anel D uma 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, benzotiazolila, benzotienila, benzofuranila, purinila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, quinuclidinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, indanila, fentantridinila, tetraidronaftila, indolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, cicloeptenila, ciclooctila, ciclooctenila, ciclooctadienila, bicicloeptanila ou biciclooctanila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, Anel D é uma ciclopentila ou cicloexila opcionalmente substituído. Em algumas modalidades, Anel D é uma indanila, tetraidronaftila, ou cromanila opcionalmente substituída.

Anel D pode ser não substituído ou pode ser substituído em qualquer um ou ambos de seus anéis componentes, e os substituintes podem ser os mesmos ou diferentes. Em particular, cada átomo de carbono de anel saturado substituível no Anel D é não substituído ou substituído com =O, =S, =C(R⁵)₂, =N-N(R⁴)₂, =N-OR⁵, =N-NHC(O)R⁵, =N-NHCO₂R⁶, =N-NHSO₂R⁶, =N-R⁵ ou -R^p. Cada átomo de carbono de anel insaturado substituível no Anel D é não substituído ou substituído com -R^p. Cada átomo de nitrogênio de anel substituível no Anel D é não substituído ou substituído com -R^{9p}. As variáveis R^p e R^{9p} têm os valores descritos abaixo.

Cada R^p independentemente é 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)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, ou um alifático opcionalmente substitu-
 5 do; ou dois R^p no mesmo átomo de carbono saturado, empregados junto
 com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloali-
 fático espirocíclico de 3- a 6-membros opcionalmente substituído.

Cada R^{9p} independentemente é -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶,
 -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, ou um C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com R³
 10 ou R⁷.

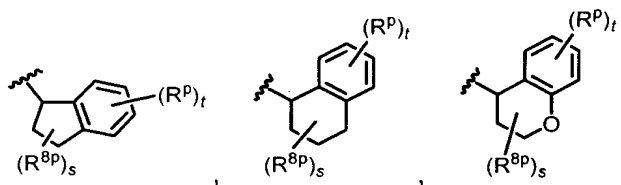
Em algumas modalidades, cada R^p independentemente é sele-
 cionado a partir do grupo consistindo em halo, C₁₋₆ alifático,
 C₁₋₆ fluoroalifático, -R^{1p}, -R^{2p}, -T²-R^{1p}, e -T²-R^{2p}; ou dois R^p no mesmo átomo
 de carbono saturado, empregados juntos com o átomo de carbono ao qual
 15 eles são ligados, formam um anel cicloalifático espirocíclico de 3- a 6-
 membros opcionalmente substituído. As variáveis R^{1p}, R^{2p}, e T² têm os valo-
 res descritos abaixo.

T² é uma cadeia de C₁₋₆ alquilenos opcionalmente substituída
 com R^{3a} ou R^{3b}.

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

Cada R^{2p} independentemente é -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,
 25 -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)-OR⁵, ou -C(R⁶)=N-OR⁵.

Em algumas modalidades, Anel D é selecionado a partir do gru-
 30 po consistindo em:



cada R^p independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$;

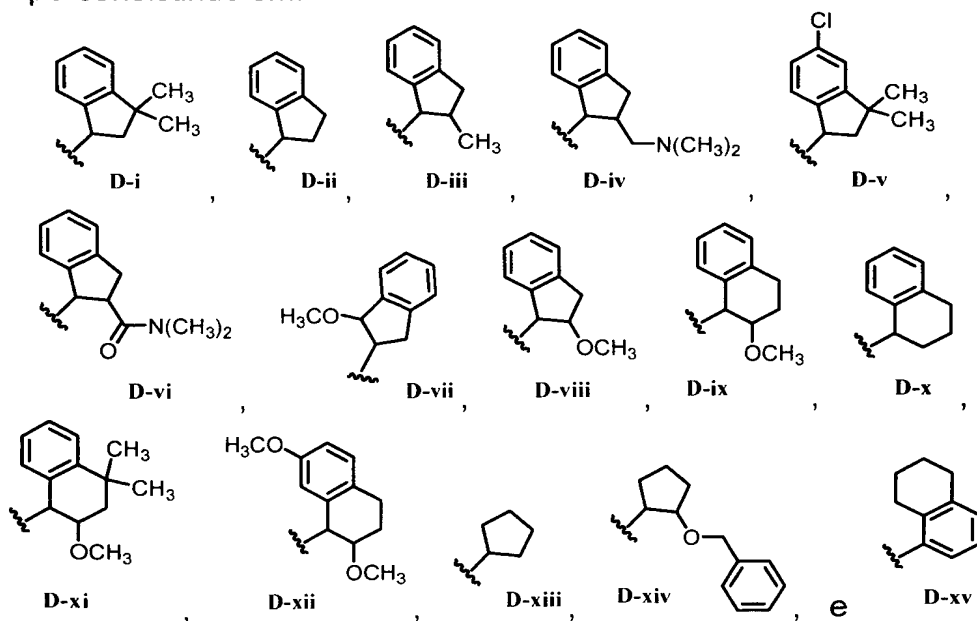
- 5 cada R^{8p} independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$; ou dois R^{8p} no mesmo átomo de carbono juntos formam $=O$ ou $=C(R^{5x})_2$; contanto que R^{8p} seja diferente de
- 10 $-OR^{5x}$ ou $-N(R^{4x})(R^{4i})$ quando localizado na posição adjacente a um átomo de oxigênio de anel;

s é 0, 1, 2, 3, ou 4;

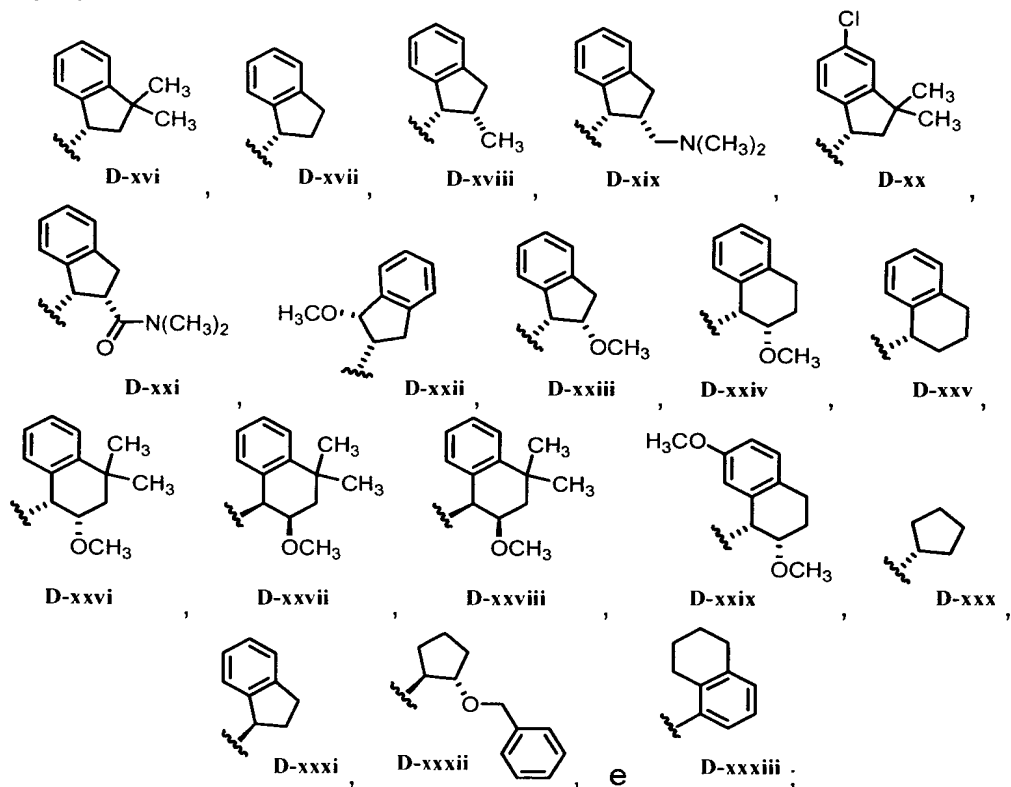
t é 0, 1, ou 2; e

as variáveis R^{4x} , R^{4i} , R^{5x} têm os valores descritos acima para fórmula (I).

- 15 Em algumas modalidades, s é 0, 1, ou 2. Em algumas modalidades, s é 0, 1, 2, ou 3. Em certas modalidades, Anel **D** é selecionado a partir do grupo consistindo em:



Em certas modalidades particulares, Anel **D** é selecionado a partir do grupo consistindo em:



em que as designações estereoquímicas indicam configurações absolutas.

A invenção da mesma forma refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (II), em que:

R^9 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 de C_{1-6} alquilenos substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b} independentemente selecionado;

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

R^{9a} é $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, ou $-C(=NR^4)-OR^5$; e

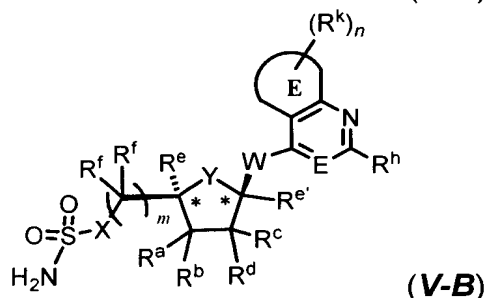
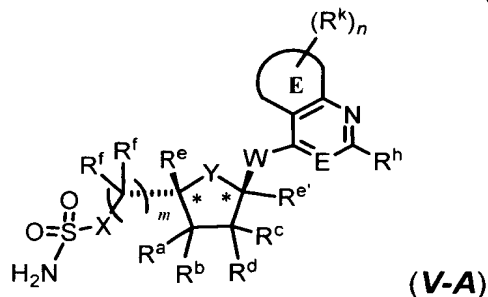
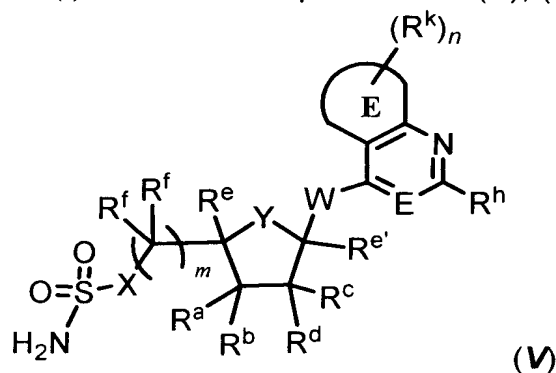
R^{9b} é halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(O)R^5$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)CO_2R^5$, $-O-CO_2-R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-OC(O)R^5$,

$-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)S(O)_2R^6$, 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 com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em

5 $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$.

Outra modalidade da invenção refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (I) caracterizado por fórmula (V), (V-A), ou (V-B):



ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

10 Anel E é um anel de arila, heteroarila, cicloalifático ou heterocíclico de 5- ou 6-membros;

E é $-N=$ ou $-C(R^h)=$;

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

cada R^k independentemente é hidrogênio, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$,

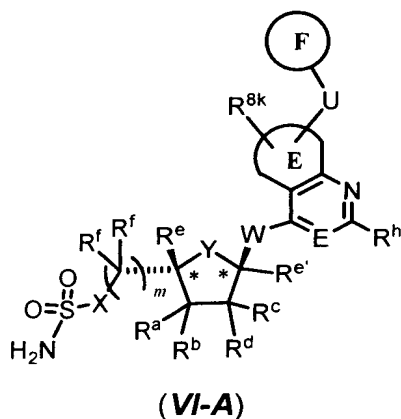
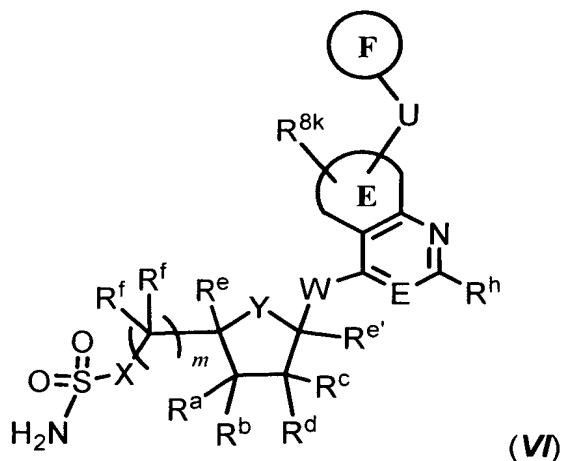
-S(O)R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, -N(R⁴)₂, -NR⁴C(O)R⁵, -NR⁴C(O)N(R⁴)₂,
-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶, -NR⁴CO₂R⁶, -N(R⁴)SO₂R⁶,
-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -O-C(O)R⁵, -OCO₂R⁶, -OC(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵,
-C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(R⁴)-OR⁵, -C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂,
-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)₂, -C(=NR⁴)-OR⁵,
-N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, ou um alifá-
tico, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído;

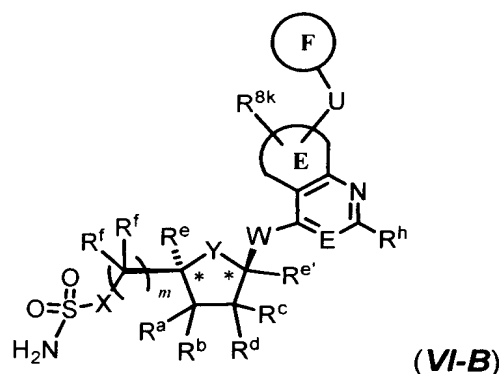
n é 0, 1, 2, ou 3; e

as variáveis W , X , Y , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^e , R^f , e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (1).

Em algumas modalidades, R^k é um C₁₋₆ alifático opcionalmente substituído, ou um anel de arila, heteroarila, ou heteroarila de 5- ou 6-membros opcionalmente substituído.

Em algumas modalidades, a invenção refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (**V**) caracterizado por fórmula (**VI**), (**VI-A**), ou (**VI-B**):





ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

U é uma ligação covalente, C₁₋₃ alquileno, -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)₂-;

R^{8k} é halo, C₁₋₄ alifático, ou C₁₋₄ fluoroalifático;

5 Anel **F** é um sistema de anel mono, bi, ou tricíclico opcionalmente substituído; e

Anel **E**, e as variáveis E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (V).

Em algumas modalidades, Anel **F** é selecionado a partir do grupo consistindo em furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila, fenila, naftila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolizini-
 10 la, indolila, isoindolila, indazolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzofuranila, purinila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, fluorenila, dibenzofurani-
 15 la tetraidrofuranila, tetraidrotienila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirro-
 linila, diidrobzofuranila, diidrobzotienila tetraidroquinolinila, tetraidroiso-
 quinolinila, decaidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolani-
 20 la, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfolinila, quinuclidinila, tetraidroqui-
 nolinila, tetraidroisoquinolinila, indanila, fenantridinila, tetraidronaftila, indolini-
 la, benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, ciclopropila, ciclobutila, ciclo-
 pentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, cicloeptenila, ciclo-
 octila, ciclooctenila, ciclooctadienila, bicicloeptanila e biciclooctanila, qual-
 25 quer das quais opcionalmente é substituída em qualquer átomo de carbono
 de anel substituível e qualquer átomo de nitrogênio de anel substituível.

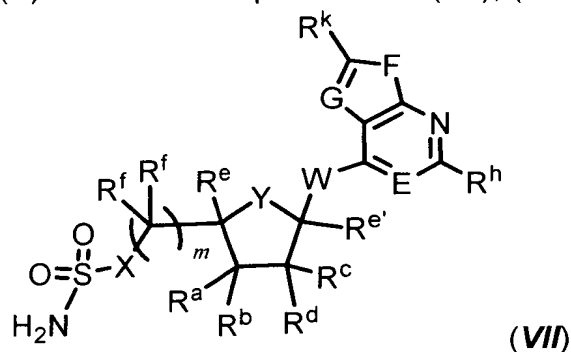
Em algumas modalidades, Anel **F** é selecionado a partir do grupo consistindo em tienila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, fenila, naftila, indolila, isoindolila, benzimidazolila, benzotiazolila, benzotienila, benzofuranila, quinolila, isoquinolila, naftiridinila, carbazolila, fluorenila, dibenzofuranila, diidrobenzofuranila, diidrobenzotienila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidronaftila, indolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, ciclopentila, cicloexila, qualquer das quais opcionalmente é substituída em qualquer átomo de carbono de anel substituível e qualquer átomo de nitrogênio de anel substituível. Em modalidades particulares, Anel **F** é uma fenila, naftila, tetraidronaftila, ou diidrobenzofuranila opcionalmente substituída.

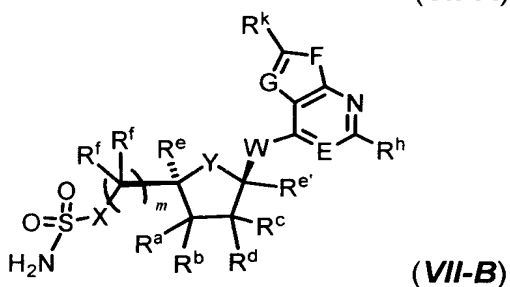
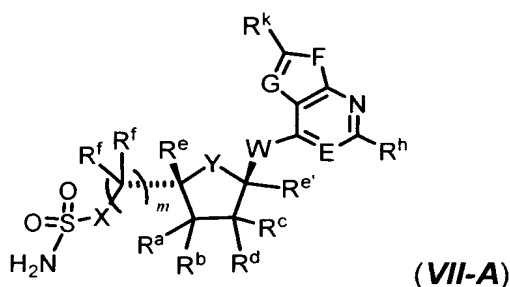
Em algumas modalidades, cada átomo de nitrogênio de anel substituível no Anel **F** é não substituído ou é substituído com R^{9f} , e os átomos de carbono de anel substituíveis são substituídos com 0-4 R^{8f} , em que:

cada R^{8f} independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, um anel aromático de 5- ou 6-membros opcionalmente substituído, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$;

R^{9f} independentemente é $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, ou um C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com R^3 ou R^7 ; e as variáveis R^3 , R^{4x} , R^{4i} , R^{5x} , e R^7 têm os valores descritos acima para fórmula (I).

A invenção da mesma forma refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (V) caracterizado por fórmula (VII), (VII-A), ou (VII-B):





ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que:

E é -N= ou -C(R^h)=;

F é -N(R^{9k})-, -O-, ou -S-;

G é =N- ou =C(R^k)-;

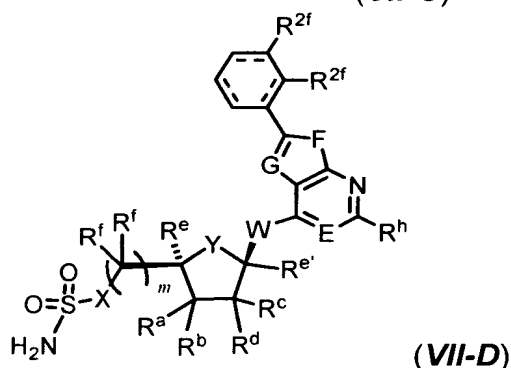
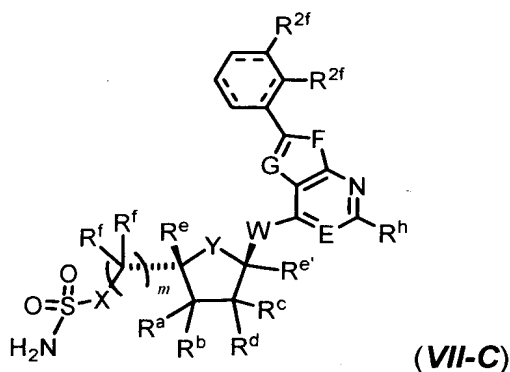
5 R^{9k} é hidrogênio, -C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -CO₂R⁶, -SO₂R⁶, -SO₂N(R⁴)₂, ou um C₁₋₄ alifático opcionalmente substituído com R³ ou R⁷;

cada R^h independentemente é hidrogênio, halo, -CN-, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -SR⁶, ou um grupo alifático C₁₋₄ opcionalmente substituído;

10 cada R^k independentemente é hidrogênio, halo, -NO₂, -CN, -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,

15 -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, ou um alifático, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído; e as variáveis W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, e m têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (I).

20 Em certas modalidades, a invenção refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (VII), caracterizado por fórmula (VII-C) ou (VII-D):

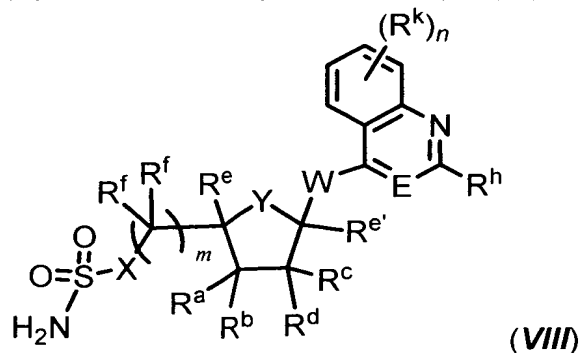


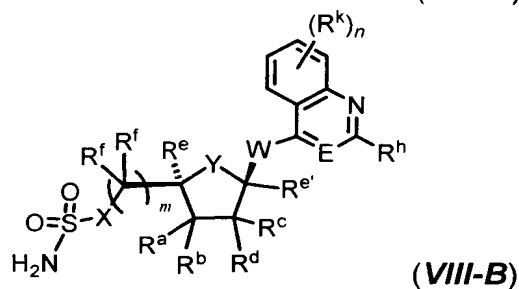
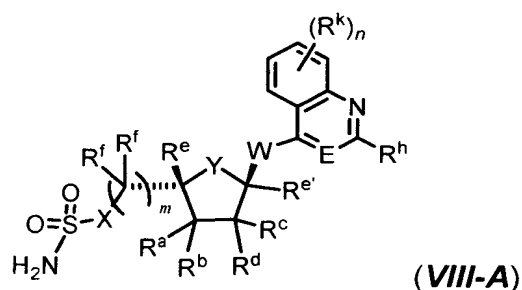
ou um sal farmacologicamente aceitável destes, em que:

linhas tracejadas indicam ligações simples ou duplas;

5 cada R^{2f} independentemente é hidrogênio, halo, $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4i})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4i})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$, ou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4i})$; ou ambos R^{2f} , empregados juntos com os átomos de carbono de anel interferentes, formam um anel cicloalifático, de arila, heteroarila, ou heterocíclico de 5- ou 6-membros fundido opcionalmente substituído.

10 A invenção da mesma forma refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (V) caracterizado por fórmula (VIII), (VIII-A), ou (VIII-B):





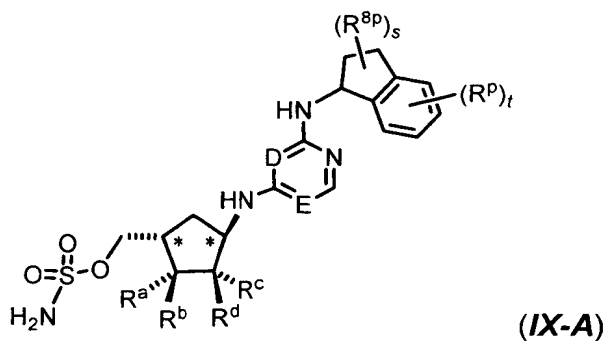
ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

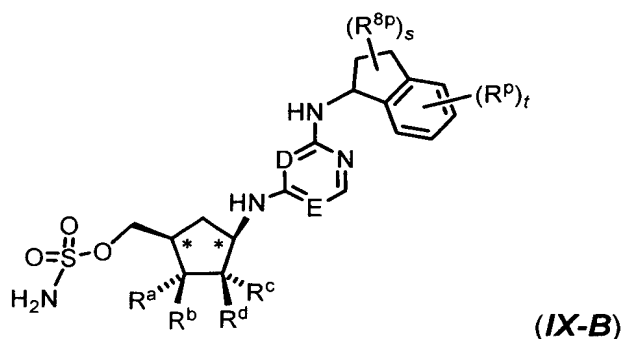
as variáveis E, W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^k, e *m* têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmulas (VII), (VII-A), e (VII-B).

- Em algumas modalidades, R^k na fórmula (VII), (VII-A), (VII-B), (VIII), (VIII-A), ou (VIII-B) tem a fórmula -U-Anel F, em que a variável U e Anel F têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmula (VI). Em algumas tais modalidades, a variável U é uma ligação covalente.

Em uma modalidade particular, a invenção refere-se a um subgênero dos compostos de fórmula (I), caracterizado por fórmula (IX-A) ou

(IX-B):





ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, em que:

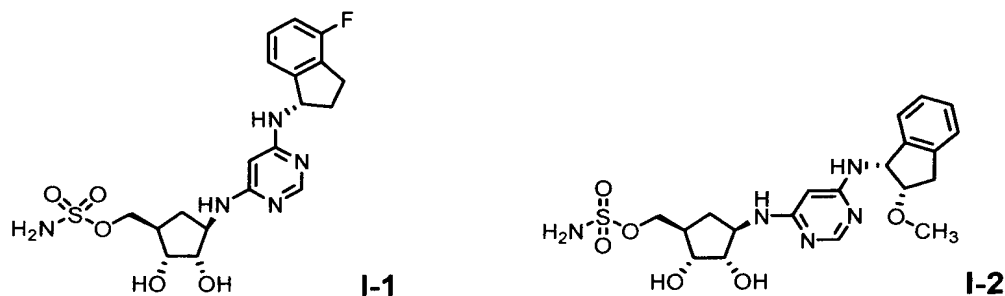
as variáveis D, E, R^a, R^b, R^c, R^d, R^p, R^{8p}, s, e t têm os valores e valores preferidos descritos acima para fórmulas (I)-(IV).

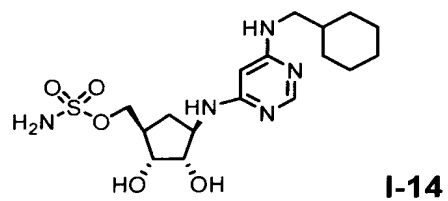
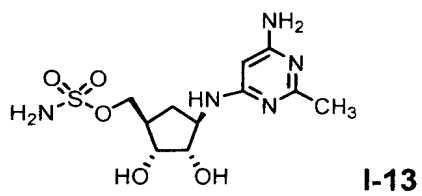
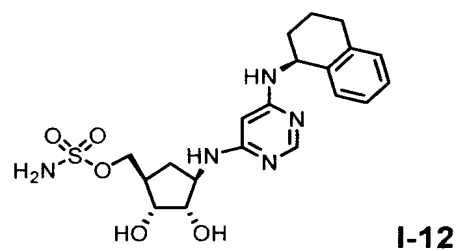
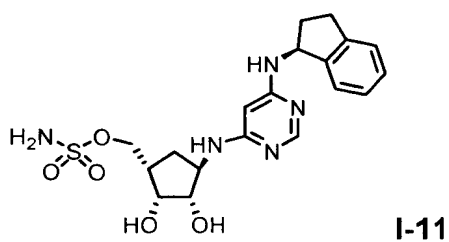
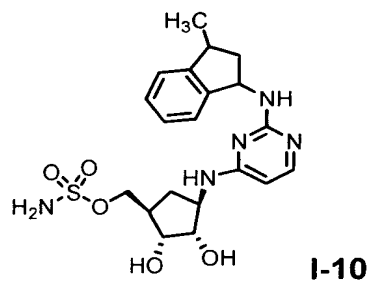
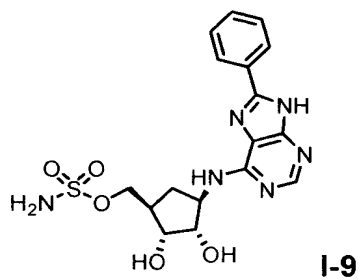
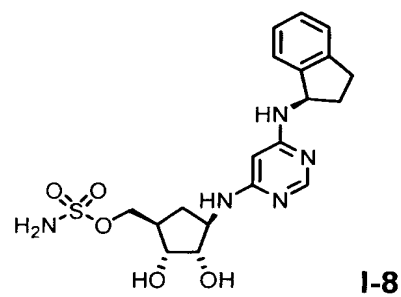
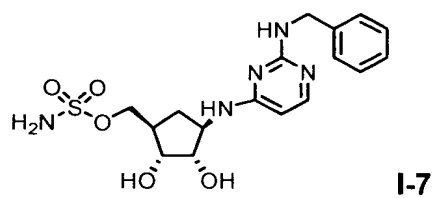
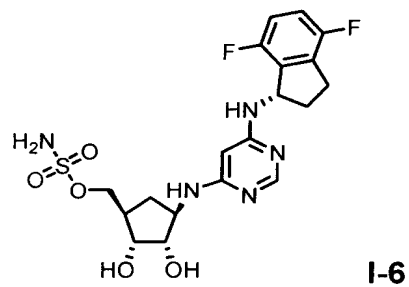
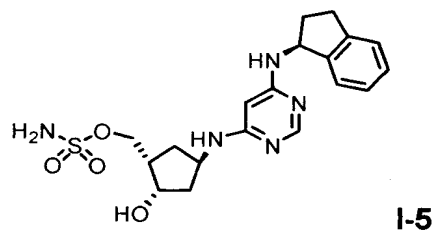
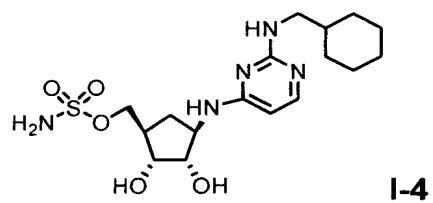
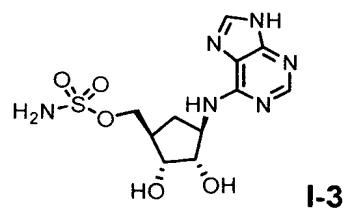
Em algumas modalidades, as configurações estereoquímicas descritas nas posições com asteriscos em qualquer fórmula anterior indicam a estereoquímica relativa. Em outras modalidades, configurações estereoquímicas descritas nas posições com asterisco indicam a estereoquímica absoluta. Em certas modalidades particulares, a invenção refere-se a compostos de fórmula (I-A), (II-A), (III-A), (IV-A), (V-A), (VI-A), (VII-A), (VIII-A), ou (IX-A), em que as configurações estereoquímicas descritas nas posições com asterisco indicam estereoquímica absoluta.

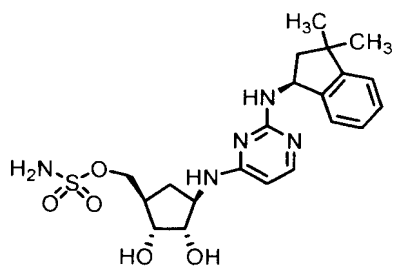
Definições de subgênero para Anel A e variáveis W, X, Y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'} e R^f descritas para fórmula (I) da mesma forma aplicam-se às fórmulas (II)-(IX). Compostos que incluem qualquer combinação dos valores preferidos para as variáveis descritas aqui estão dentro do escopo da presente invenção.

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

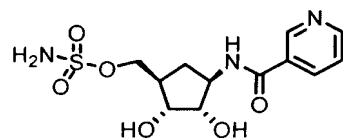
Tabela 1: Inibidores de Enzima Ativadora de E1



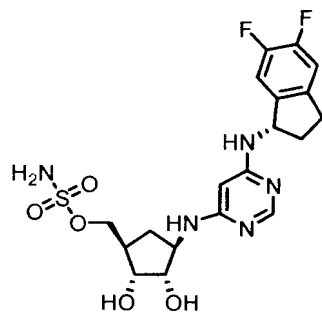




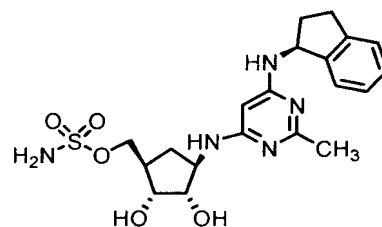
I-15



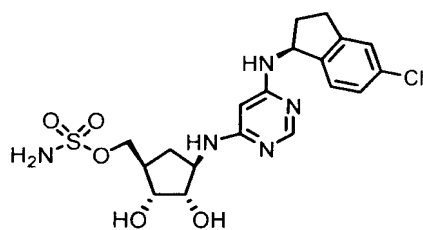
I-16



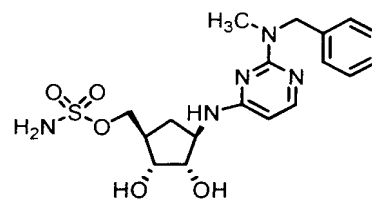
I-17



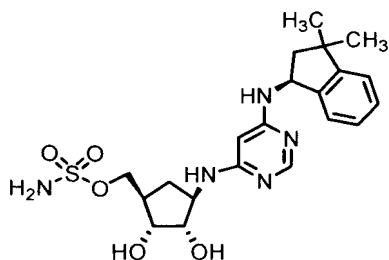
I-18



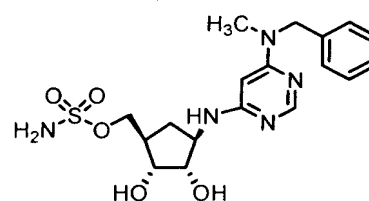
I-19



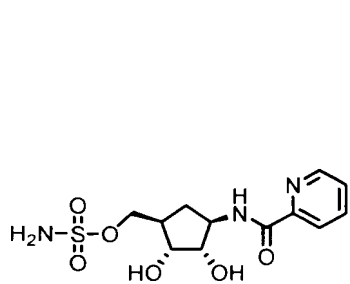
I-20



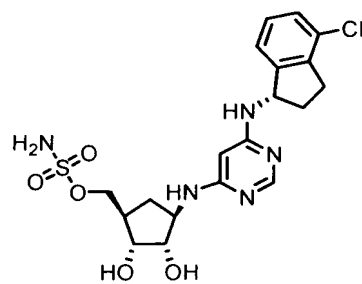
I-21



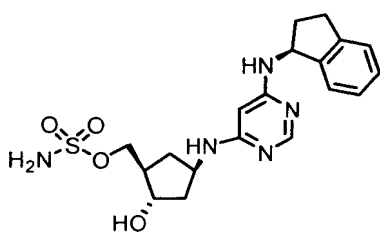
I-22



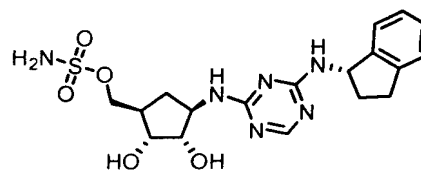
I-23



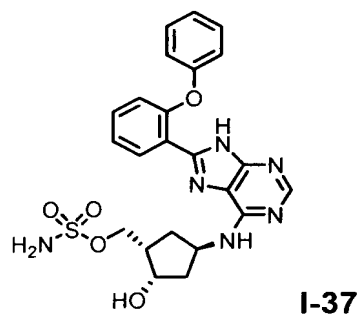
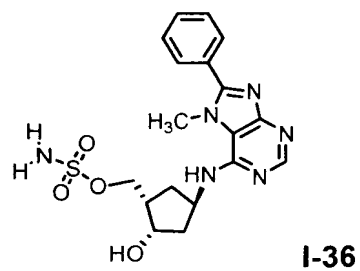
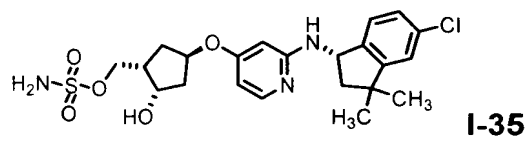
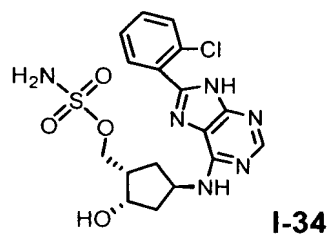
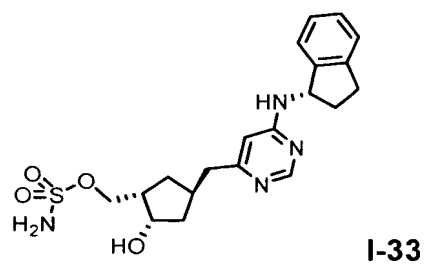
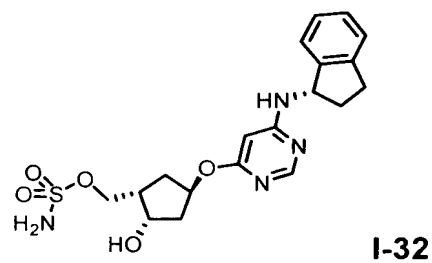
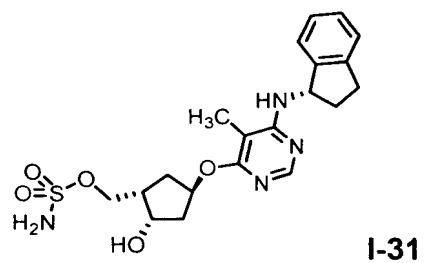
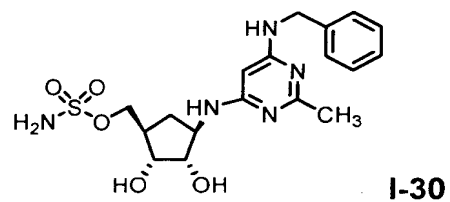
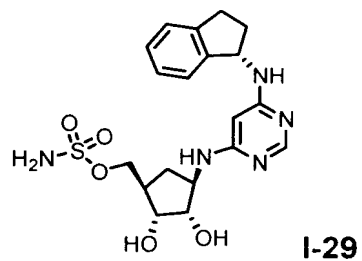
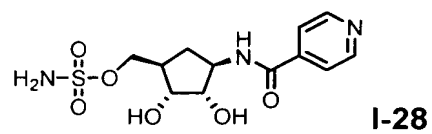
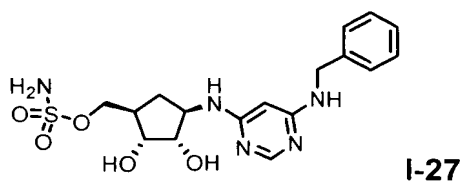
I-24

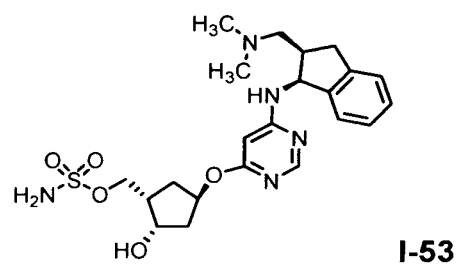
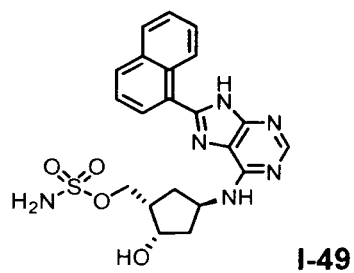
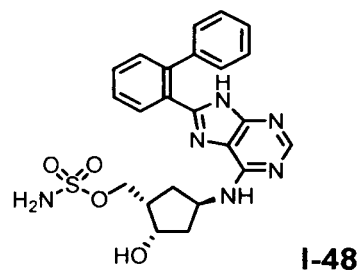
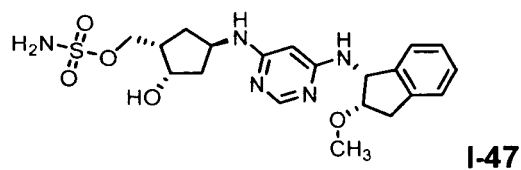
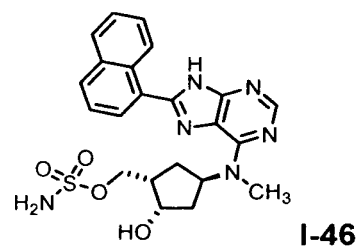
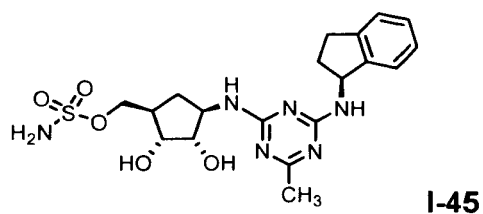
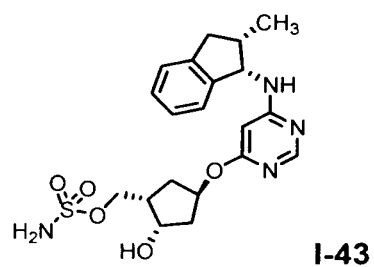
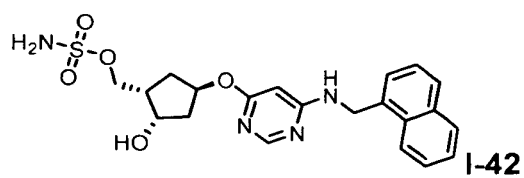
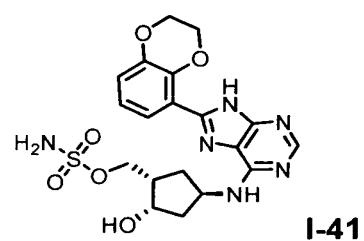
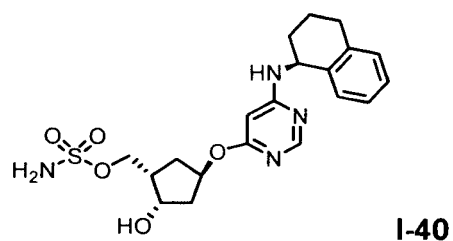
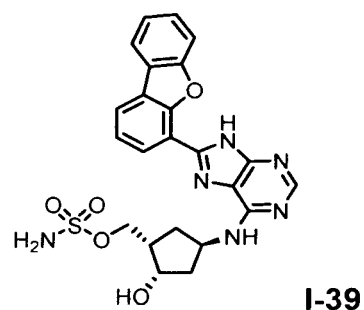
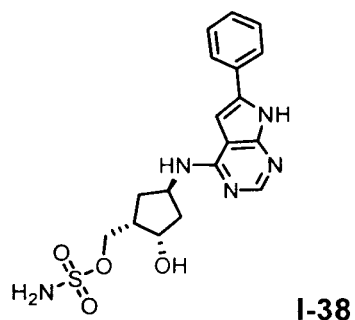


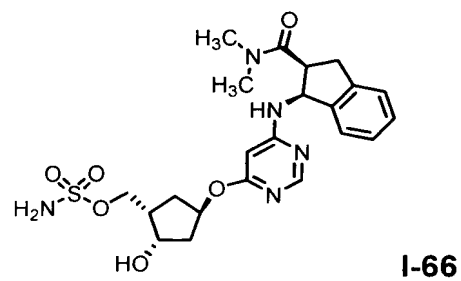
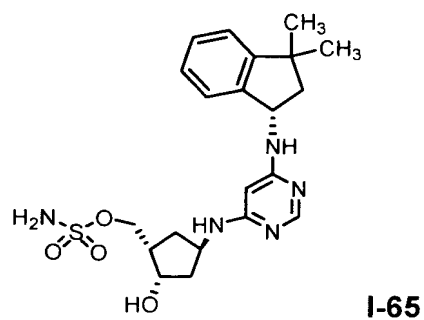
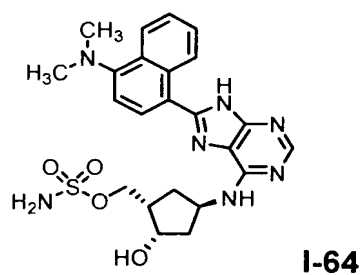
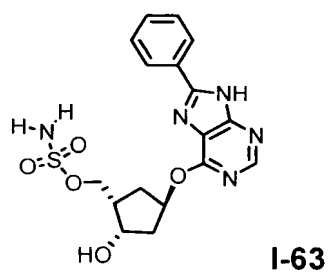
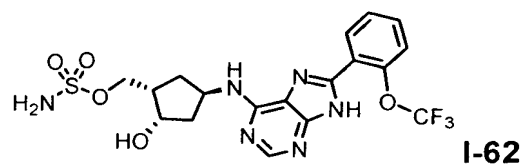
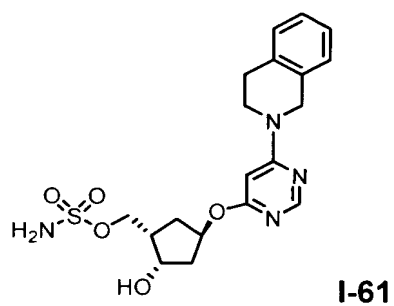
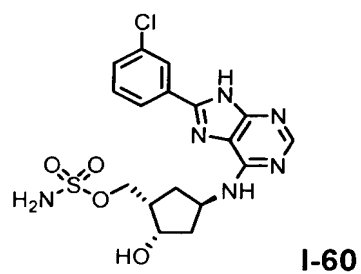
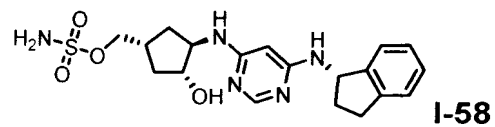
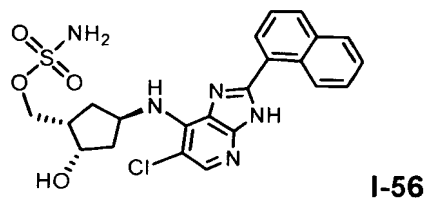
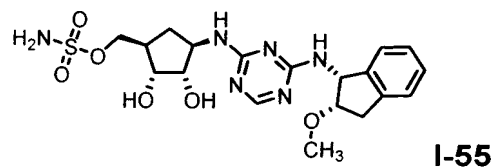
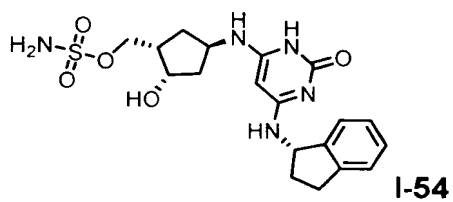
I-25

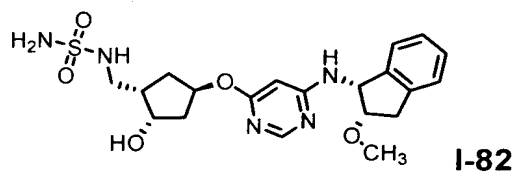
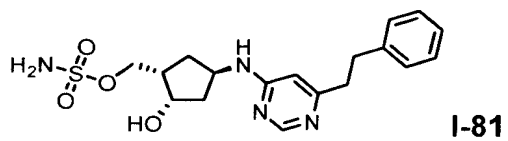
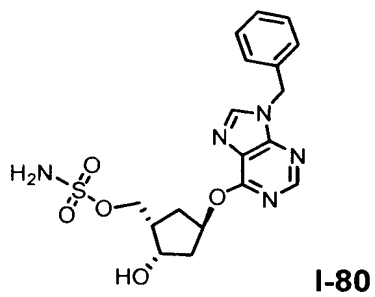
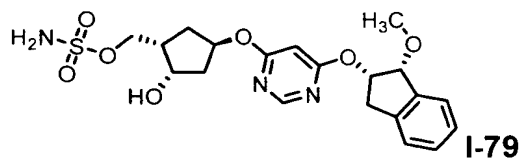
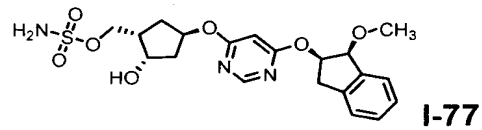
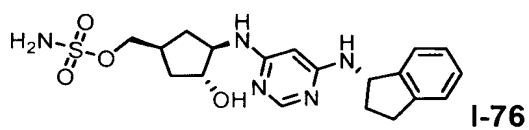
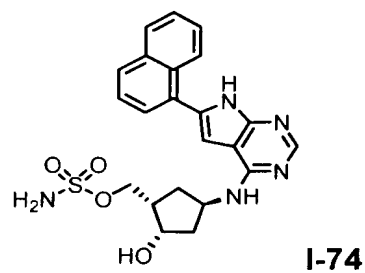
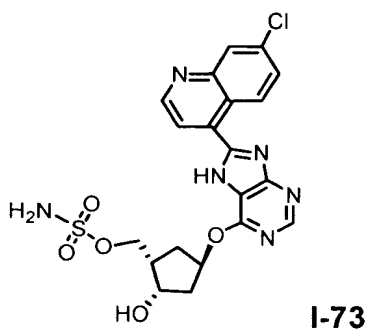
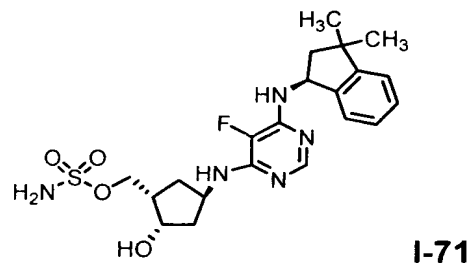
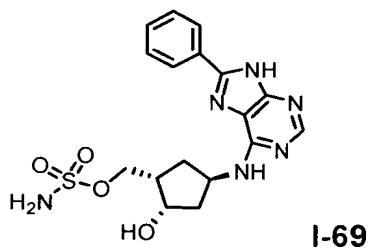
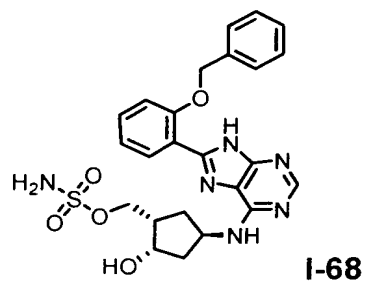
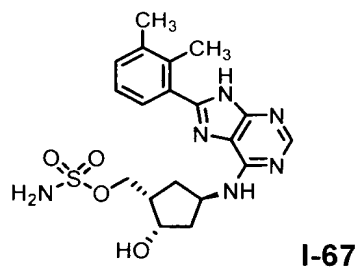


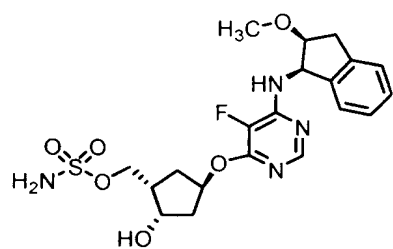
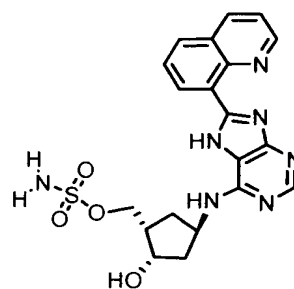
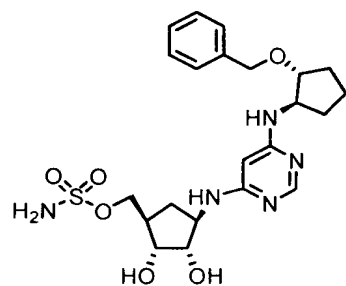
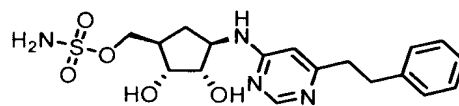
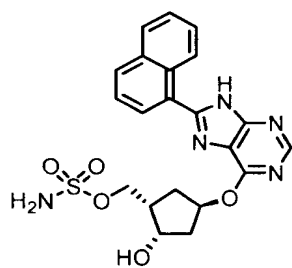
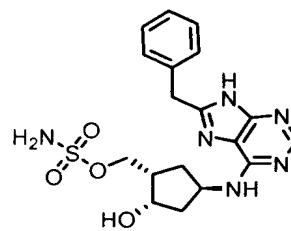
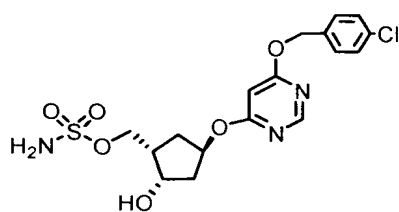
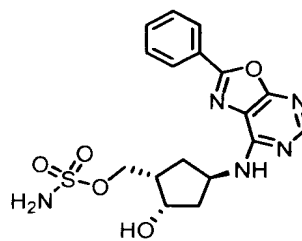
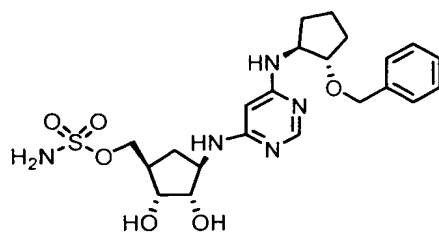
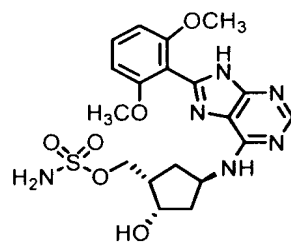
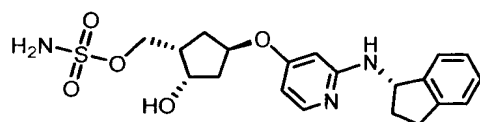
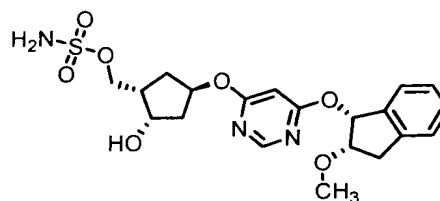
I-26

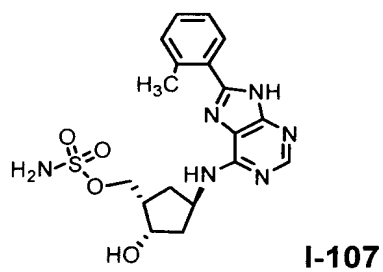
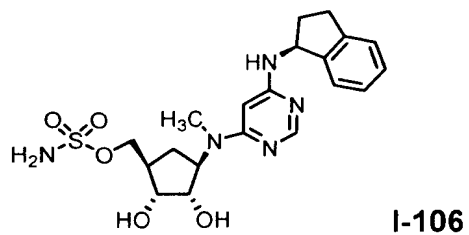
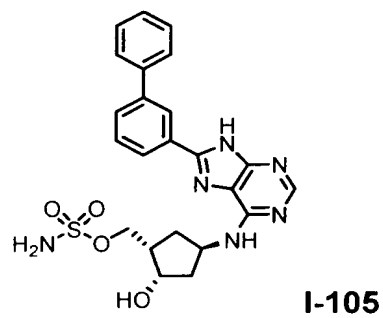
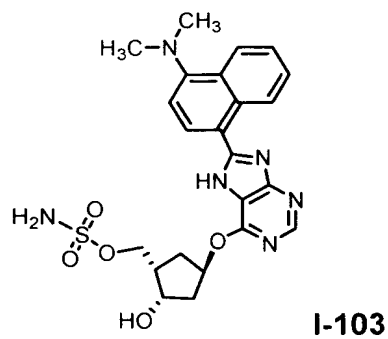
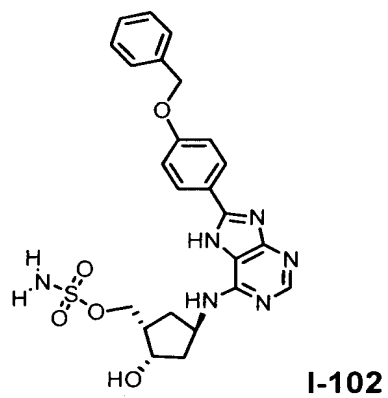
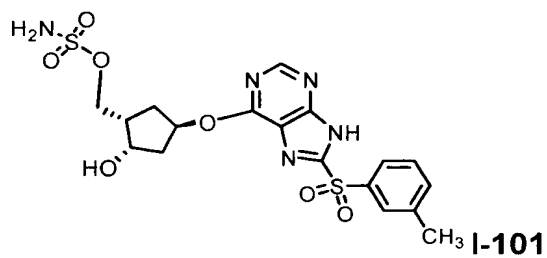
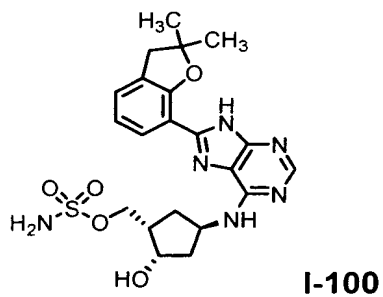
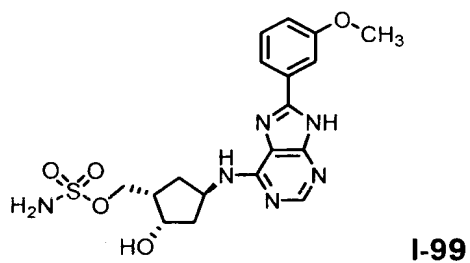
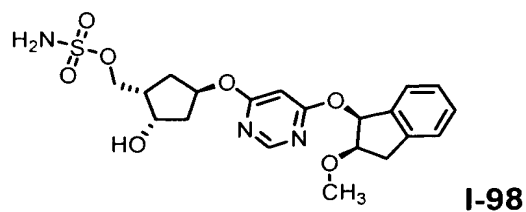
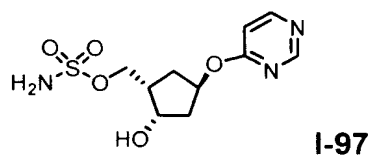


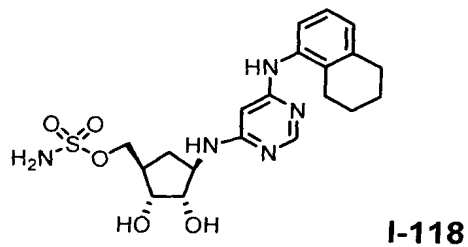
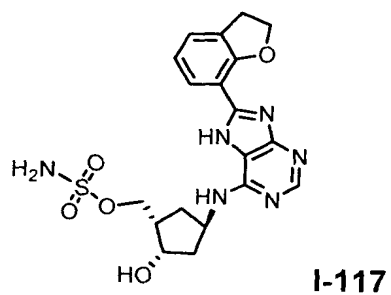
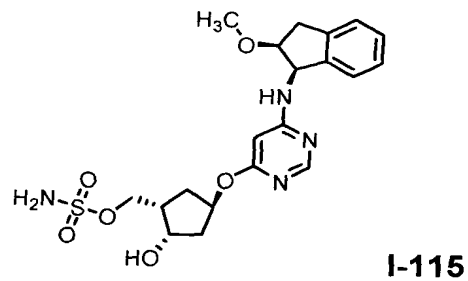
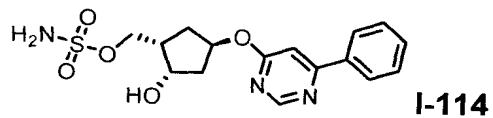
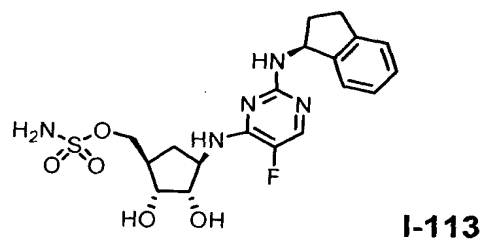
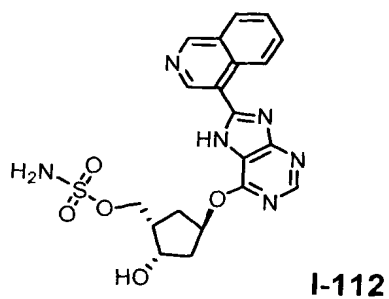
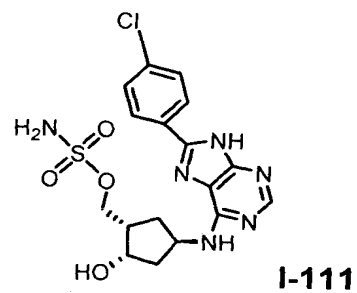
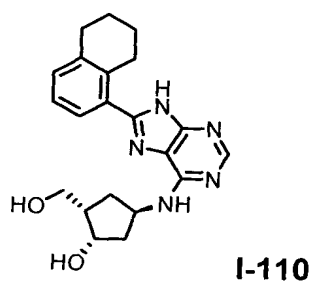
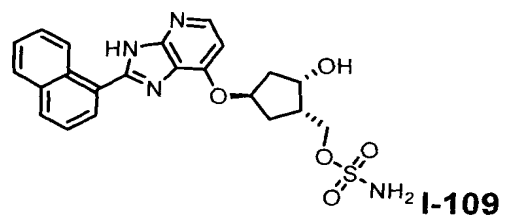
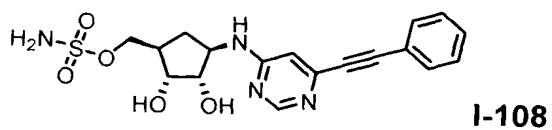


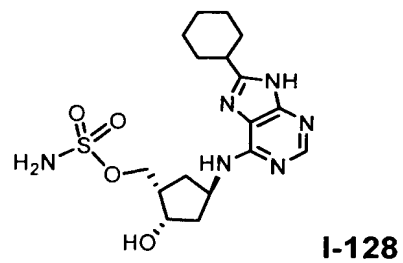
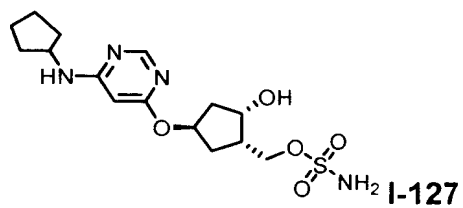
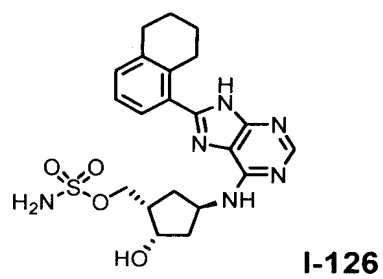
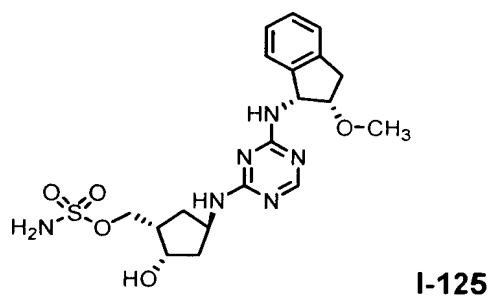
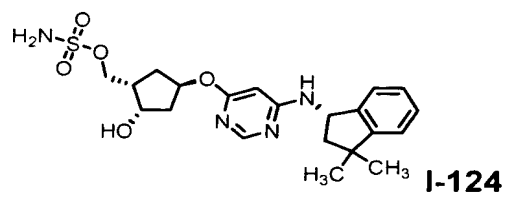
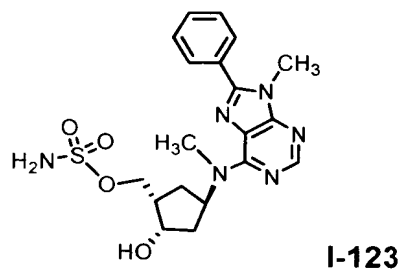
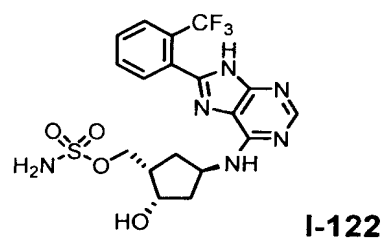
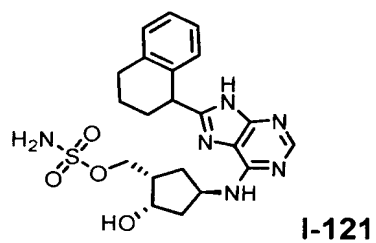
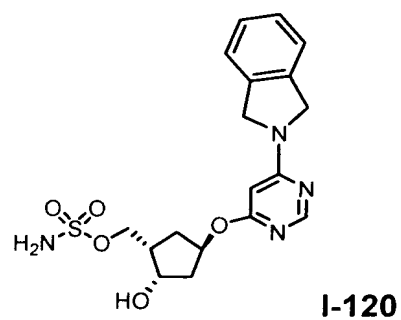
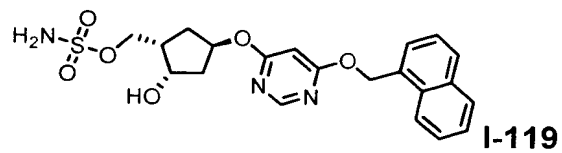


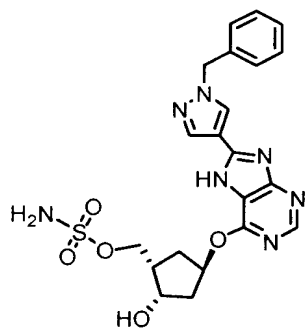
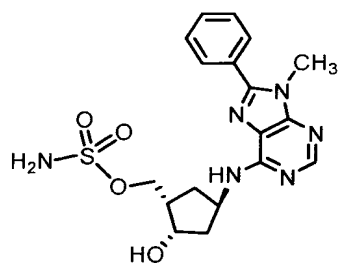
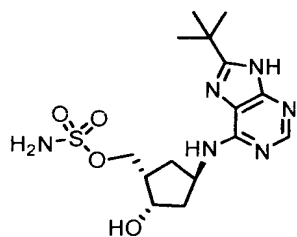
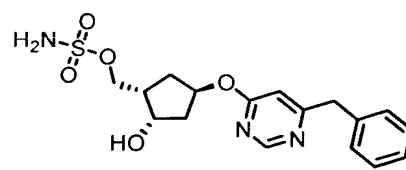
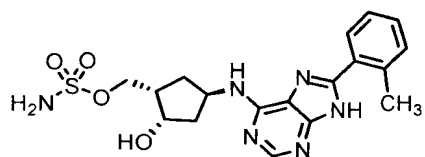
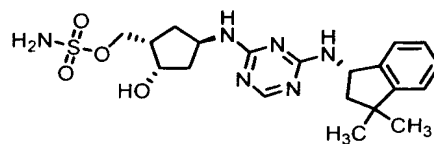
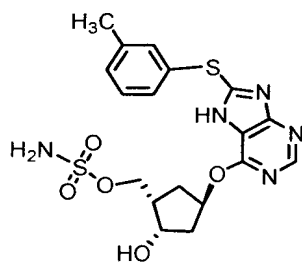
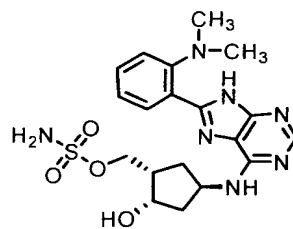
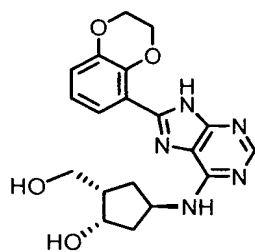
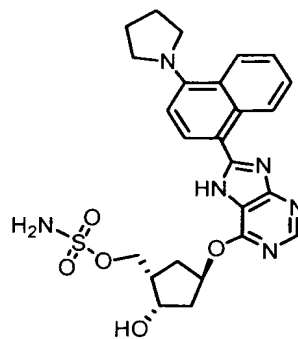


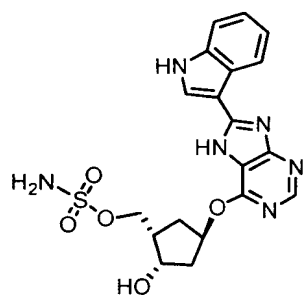
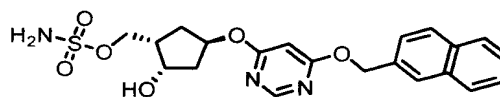
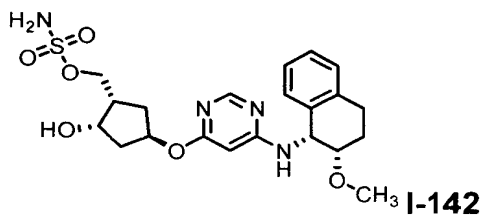
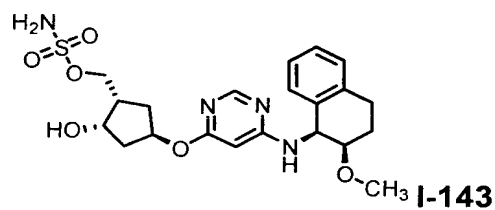
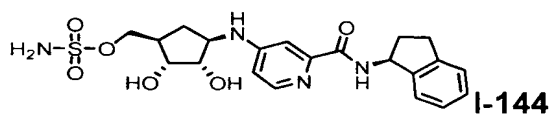
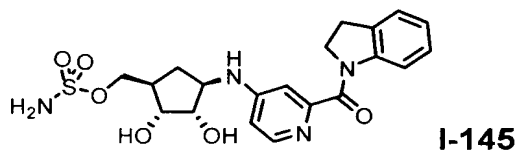
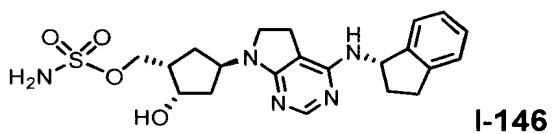
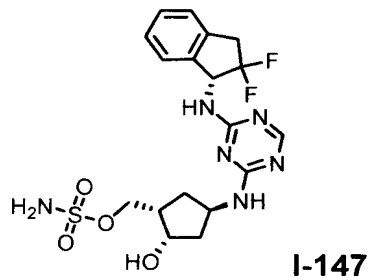
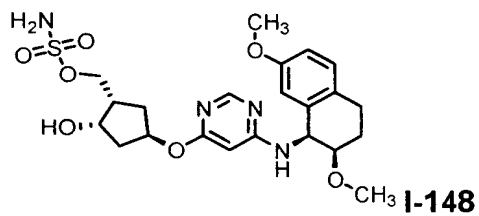
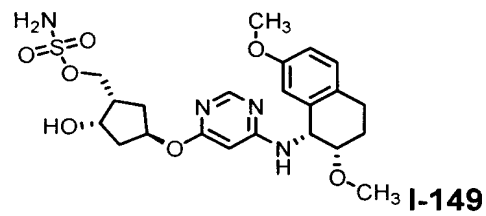
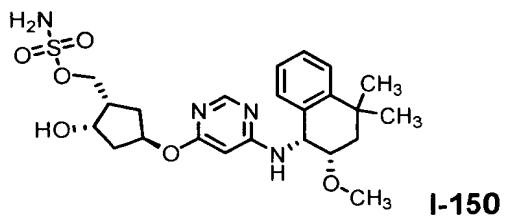
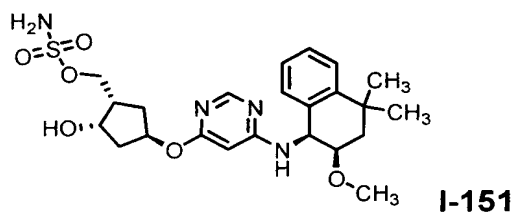
**I-83****I-84****I-85****I-86****I-87****I-88****I-89****I-90****I-92****I-93****I-94****I-96**

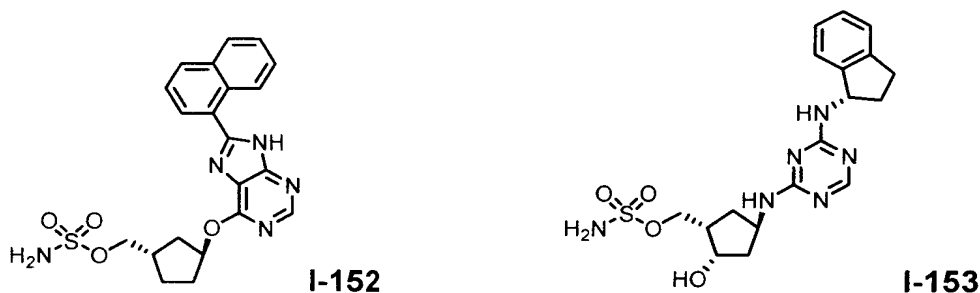






**I-129****I-130****I-131****I-132****I-133****I-134****I-136****I-137****I-138****I-139**

**I-140****I-141****I-142****I-143****I-144****I-145****I-146****I-147****I-148****I-149****I-150****I-151**



Os compostos na Tabela 1 acima podem da mesma forma ser identificados pelos seguintes nomes químicos:

Nome Químico

- I-1** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-4-fluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidrox ciclopentil}metila
- I-2** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila
- I-3** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-(9*H*-purin-6-ilamino)ciclopentil}metila
- I-4** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(cicloexilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil}metila
- I-5** sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil}metila
- I-6** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidrox ciclopentil}metila
- I-7** sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{{2-(benzilamino)pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil}metila
- I-8** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*R*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil}metila
- I-9** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(8-fenil-9*H*-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila
- I-10** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-({2-[(3-metil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil}metila
- I-11** sulfamato de [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil}metila
- I-12** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-({6-[(1*S*)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil}metila

- I-13** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-14** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(cicloexilmetil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-15** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(2-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-16** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(piridin-3-ilcarbonil)amino]ciclopentil}metila
- I-17** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5,6-difluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-18** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-19** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-5-cloro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-20** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-21** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-22** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-23** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(piridin-2-ilcarbonil)amino]ciclopentil}metila
- I-24** sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(1*S*)-4-cloro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-25** sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-26** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-27** sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(benzilamino)pirimidin-4-il]amino}-2,3-diidroxiciclopentil)metila
- I-28** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-(isonicotinoilamino)ciclopentil]metila
- I-29** sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-30** sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[6-(benzilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino}-2,3-diidroxiciclopentil)metila

- I-31 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}óxi)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-32 sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-metilpirimidin-4-il}óxi)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-33 sulfamato de [(1S,2S,4S)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-34 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2-clorofenil)-9H-purin-6-il}amino}-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-35 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}piridin-4-il}óxi)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-36 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(7-metil-8-fenil-7H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila
- I-37 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{8-(2-fenoxifenil)-9H-purin-6-il}amino}ciclopentil)metila
- I-38 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-fenil-7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila
- I-39 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-dibenzo[*b,d*]furan-4-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-40 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({6-[(1S)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil]metila
- I-41 sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il}amino}-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-42 sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil]metila
- I-43 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1S,2S)-2-metil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil}metila
- I-45 sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-46 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metila
- I-47 sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila
- I-48 sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-2-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-49 sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{8-(1-naftil)-9H-purin-6-il}amino}ciclopentil)metila

- I-53** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-((1S,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino}pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-54** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{{6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-2-oxo-2,3-diidropirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-55** sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-diidróxi-4-[(4-{{(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il}amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metila
- I-56** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-cloro-2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il}amino}-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-58** sulfamato de [(1R,3R,4R)-3-{{6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metila
- I-60** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il}amino}-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-61** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-il)pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-62** sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{8-[2-(trifluorometóxi)fenil]-9H-purin-6-il}amino)ciclopentil]metila
- I-63** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-64** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{{8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-9H-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-65** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{{(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il}amino}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-66** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-((1S,2S)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-diidro-1H-inden-1-il)amino}pirimidin-4-il}oxi)-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-67** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2,3-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il}amino}-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-68** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{{8-[2-(benzilóxi)fenil]-9H-purin-6-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-69** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila
- I-71** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-{{(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il}amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila

- I-73** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(7-cloroquinolin-4-il)-7H-purin-6-il}oxi}-2-hidrox ciclopentil)metila
- I-74** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{6-(1-naftil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino}ciclopentil)metila
- I-76** sulfamato de [(1S,3R,4R)-3-{{6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidrox ciclopentil]metila
- I-77** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1S,2R)-1-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il}oxi}pirimidin-4-il)óxi}ciclopentil}}metila
- I-79** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1R,2S)-1-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il}oxi}pirimidin-4-il)óxi}ciclopentil}}metila
- I-80** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-4-[(9-benzil-9H-purin-6-il)óxi]-2-hidrox ciclopentil}}metila
- I-81** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{6-(2-feniletil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil)metila
- I-82** N-{{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il}amino}pirimidin-4-il)óxi}ciclopentil}}metil)sulfamida
- I-83** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-{{(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il}amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidrox ciclopentil}}metila
- I-84** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(8-quinolin-8-il-7H-purin-6-il)amino]ciclopentil}}metila
- I-85** sulfamato de {{(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-{{(1R,2R)-2-(benzilóxi)ciclopentil}amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}}metila
- I-86** sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-diidroxi-4-{{6-(2-feniletil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil)metila
- I-87** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{8-(1-naftil)-9H-purin-6-il}oxi}ciclopentil)metila
- I-88** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-4-[(8-benzil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}}metila
- I-89** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{{6-[(4-clorobenzil)óxi]pirimidin-4-il}óxi)-2-hidrox ciclopentil]metila
- I-90** sulfamato de {{(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)amino]ciclopentil}}metila

- I-92** sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S,2S)-2-(benzilóxi)ciclopentil]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-93** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,6-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-94** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(2-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]piridin-4-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-96** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]oxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-97** sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(pirimidin-4-ilóxi)ciclopentil}metila
- I-98** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1S,2R)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]oxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-99** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(3-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil}metila
- I-100** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,2-dimetil-2,3-diidro-1-benzofuran-7-il)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-101** sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(8-[(3-metilfenil)sulfonil]-9H-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-102** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(8-[4-(benzilóxi)fenil]-7H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-103** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-(8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7H-purin-6-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-105** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-bifenil-3-il-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-106** sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[[6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il](metil)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-107** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(2-metilfenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil}metila
- I-108** sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-diidróxi-4-[[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil}metila
- I-109** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]oxi]ciclopentil}metila
- I-110** (1S,2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[[8-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentanol

- I-111** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidrox ciclopentil)metila
- I-112** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(8-isoquinolin-4-il-7H-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-113** sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({2-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila
- I-114** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-fenilpirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-115** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-117** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,3-diidro-1-benzofuran-7-il)-7H-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-118** sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-diidróxi-4-[[6-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil)metila
- I-119** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[6-(1-naftilmetóxi)pirimidin-4-il]oxi]ciclopentil)metila
- I-120** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-(1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-121** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metila
- I-122** sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[2-(trifluorometil)fenil]-9H-purin-6-il]amino)ciclopentil]metila
- I-123** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila
- I-124** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino]pirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-125** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(4-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metila
- I-126** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metila
- I-127** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-128** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-cicloexil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-129** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(1-benzil-1H-pirazol-4-il)-7H-purin-6-il]oxi]-2-hidroxiciclopentil)metila

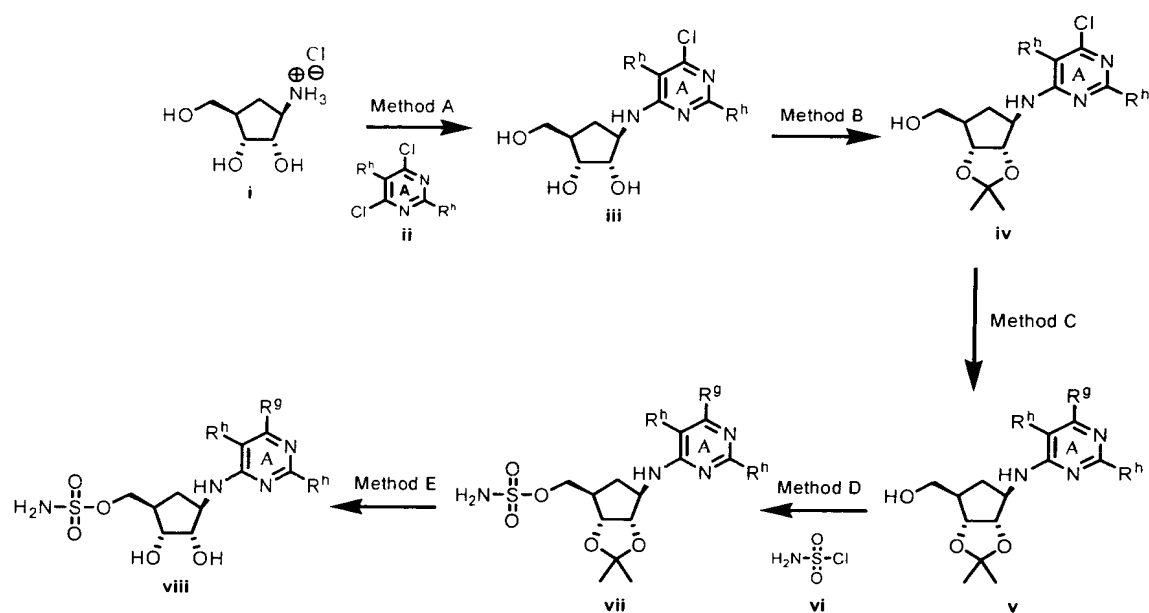
- I-130** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila
- I-131** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-tert-butil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-132** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-benzilpirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-133** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metila
- I-134** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila
- I-136** sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il)óxi)ciclopentil]metila
- I-137** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[2-(dimetilamino)fenil]-9H-purin-6-il]amino)-2-hidroxiciclopentil]metila
- I-138** (1S,2S,4R)-4-{{8-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il]amino}-2-(hidroximetil)ciclopentanol
- I-139** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metila
- I-140** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[8-(1H-indol-3-il)-7H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metila
- I-141** sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[6-(2-naftilmetóxi)pirimidin-4-il]oxi]ciclopentil)metila
- I-142** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino)pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-143** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1S,2R)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino)pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila
- I-144** sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]carbonil)piridin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila
- I-145** sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-{{2-(2,3-diidro-1H-indol-1-ilcarbonil)piridin-4-il]amino}-2,3-diidroxiciclopentil)metila
- I-146** sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-diidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxiciclopentil)metila
- I-147** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(4-[(1R)-2,2-difluoro-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila

- I-148** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[[{(1S,2R)-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxíciclopentil]metila
- I-149** sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[[{(1R,2S)-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxíciclopentil]metila
- I-150** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[[{(1R,2S)-2-metóxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil]metila
- I-151** sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[[{(1S,2R)-2-metóxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil]metila
- I-152** sulfamato de ((1S,3S)-3-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]oxi]ciclopentil)metila
- I-153** sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2-hidroxíciclopentil]metila

Metodologia Sintética Geral

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos por alguém de experiência ordinária na técnica e/ou por referência aos esquemas mostrados abaixo e aos exemplos sintéticos que seguem. Rotinas sintéticas exemplares são mencionadas nos Esquemas 1-21 abaixo, e nos Exemplos.

Esquema 1: Rotina geral para a síntese de sulfamatos de ((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il) amino]-2,3-diidroxíciclopentil)metila 2 e 6 substituídos



Legenda do esquema:

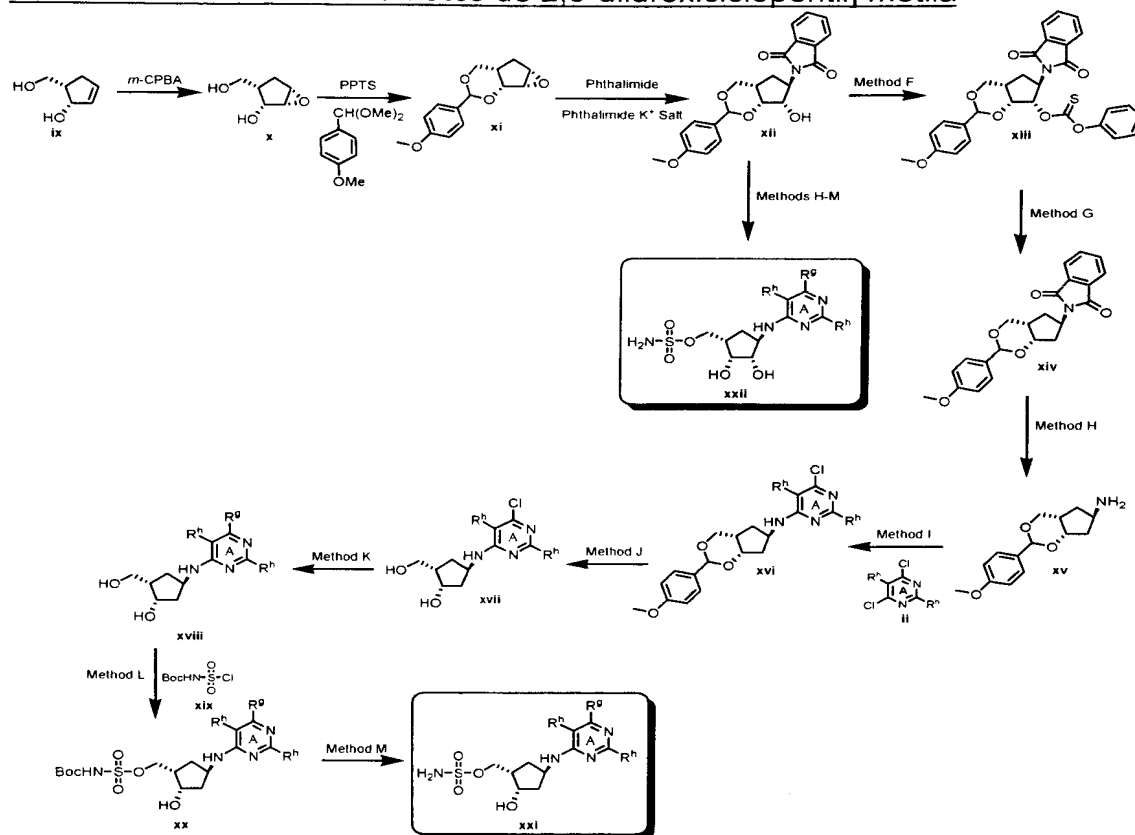
- método

Esquema 1 acima mostra uma rotina geral para preparar compostos de fórmula (**I-B**), em que W é NH e R^c é OH. Aqueles de experiência ordinária na técnica reconhecerão que compostos de fórmula (**I-B**) em que Anel **A** é diferente de pirimidina podem ser preparados pela mesma rotina geral, começando com materiais de partida apropriados análogos a **ii**.

Como mostrado no Esquema 1, conversão de **i** para os compostos de **iii** de fórmula é realizada acoplando-se com as pirimidinas adequadamente substituídas em temperatura elevada em solventes próticos, tal como EtOH ou BuOH, utilizando uma base apropriada, tal como DIPEA ou Et₃N na presença de irradiação de microondas (Método A). Proteção seletiva do diol vicinal de **iii** é realizada neste estágio por tratamento com 2,2-dimetoxipropano na presença de um ácido orgânico, tal como p-TsOH em um solvente, tal como MeOH ou acetona (Método B). Deslocamento do cloreto de arila de fórmula **iv** é obtido acoplando-se com o nucleófilo adequadamente substituído, tal como uma amina, álcool ou tiol em temperatura elevada que utiliza irradiação de microondas na ausência de solvente (Método C). Outro tratamento com clorossulfonamida recentemente preparado **vi** proporciona os sulfamatos **vii** (Método D). A clivagem do acetal por tratamento com um ácido forte, tal como TFA, na presença de água de acordo

com Método E produz compostos de fórmula **viii**.

Esquema 2: Rotina para a síntese de [(1S,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2-mono 6-substituído e sulfamatos de 2,3-diidrox ciclopentil] metila



Legenda do esquema:

- ftalimida

5 - sal

- método

Compostos de fórmula **(I-A)** podem ser preparados pelos métodos descritos no Esquema 2. Métodos para a síntese do alceno diol intermediário **ix** são conhecidos (*Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2002**, 21, 65-72). No tratamento com m-CPBA, diol **ix** é convertido em epóxi diol **x**. A proteção subsequente do diol que utiliza dimetil acetal de p-anisalaldeído na presença de p-toluenossulfonato de piridínio fornece epóxido **xi**. A abertura do epóxido que utiliza uma mistura de ftalimida e sal de potássio de ftalimida em DMSO em temperatura elevada proporciona o álcool **xii**. Este álcool é em seguida alquilado por tratamento com clorofeniltionocarbonato e DMAP

em DCM para proporcionar tiocarbonato **xiii** (Método F). Desoxigenação neste estágio é obtida por tratamento com tris(trimetilsilil) silano e ar em tolueno seguido por BEt_3 em tolueno para proporcionar **xiv** (Método G). A desproteção subsequente com hidrazina em EtOH em temperatura elevada produz a amina **xv** (Método H).

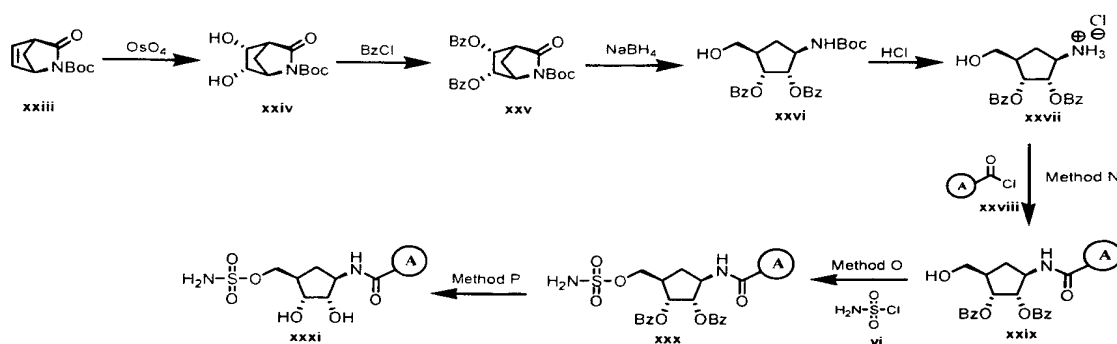
Conversão de amina **xv** em compostos de fórmula **xvi** é realizada acoplando-se com as pirimidinas adequadamente substituídas em temperatura elevada em solventes próticos, tal como EtOH ou BuOH, utilizando uma base apropriada, tal como Et_3N em um tubo selado (Método I). Novamente, aqueles de experiência ordinária na técnica reconhecerão que compostos de fórmula **xxi** e **xxii** em que Anel **A** é diferente de pirimidina podem ser preparados pela mesma rotina geral, utilizando um material de partida análogo a ii.

O tratamento de compostos que têm a fórmula geral **xvi** com uma amina, tal como benzilamina, na ausência de solvente em temperaturas elevadas que utilizam irradiação de microondas resulta na desproteção do diol, e em seguida repetindo o processo na presença de uma base, tal como DIPEA ou Et_3N em temperaturas elevadas em um solvente prótico, tal como EtOH ou BuOH que utilizam irradiação de microondas proporciona pirimidinas substituídas **xviii** (Métodos J e K).

Métodos para a síntese de clorossulfonilcarbamato de *tert*-butila **xix** são conhecidos (Hirayama e outro, *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1509-1523), e este reagente é reagido seletivamente com o álcool primário que utiliza uma base impedida, tal como 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina, em um solvente, tal como ACN, para proporcionar Boc sulfamatos de fórmula **xx** (Método L). A remoção do grupo silóxi com um ácido prótico tal como TFA (Método M) produz os compostos de fórmula **xxi**.

Alternativamente, composto **xii** podem ser diretamente expostos às condições descritas nos Métodos H-M, para produzir sulfamatos de diidroxíciclopentil metila de fórmula **xxii**.

Esquema 3: Rotina geral para a síntese de sulfamatos de {(1R,2R,3S,4R)-2,3-diidroxíciclopentil} metila 4-amido substituídos

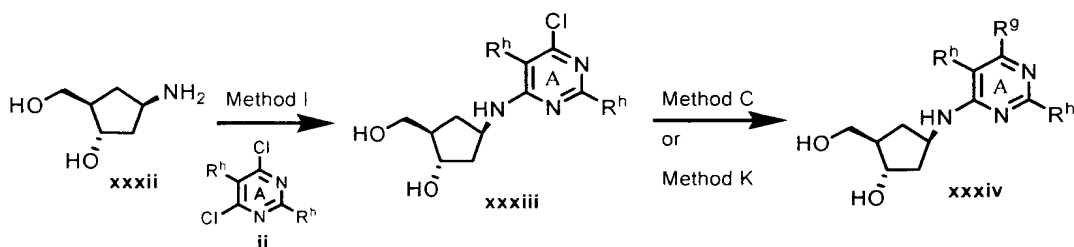


Legenda do esquema:

- método

Compostos de fórmula (I-B), em que W é -NHC(O)- podem ser preparados pelos métodos mostrados acima no Esquema 3. Métodos para a síntese de lactam bicíclico **xxiii** são conhecidos (Daluge e outro, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2000**, 19, 297-327). Diidroilação que utiliza tetróxido de ósmio na presença de um N-óxido orgânico, tal como óxido de N-metilmorfolina, em um solvente, tal como acetona, produz diol **xxiv**. Proteção total de ambos os álcoois que utilizam cloreto de benzila e uma base, tal como Et₃N, e um catalisador, tal como DMAP, em um solvente, tal como DCM, produz o composto **xxv**. O lactam bicíclico resultante é reduzido utilizando NaBH₄ para proporcionar a amina Boc-protégida **xxvi** que é em seguida desprotegida no tratamento com HCl na ausência de água. O cloridrato de amina secundária resultante **xxvii** é tratado com um cloreto de acila de fórmula **xxviii** na presença de uma base, tal como Et₃N ou DIPEA, em um solvente aprótico, tal como DCM para proporcionar amidas de fórmula **xxix** de acordo com Método N. O álcool primário **xxx** é em seguida sulfamoiado por tratamento com clorossulfonamida **vi** e uma base, tal como DBU, em um solvente aprótico polar, tal como ACN (Método O). A desproteção total de ambos os álcoois secundários que utilizam amônio em um solvente polar, tal como MeOH, produz os sulfamatos finais de fórmula **xxx**i (Método P).

Esquema 4: Síntese de sulfamatos de [(1R,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il) amino]-2-hidroxiciclopentil] metila 2 e 6 substituídos

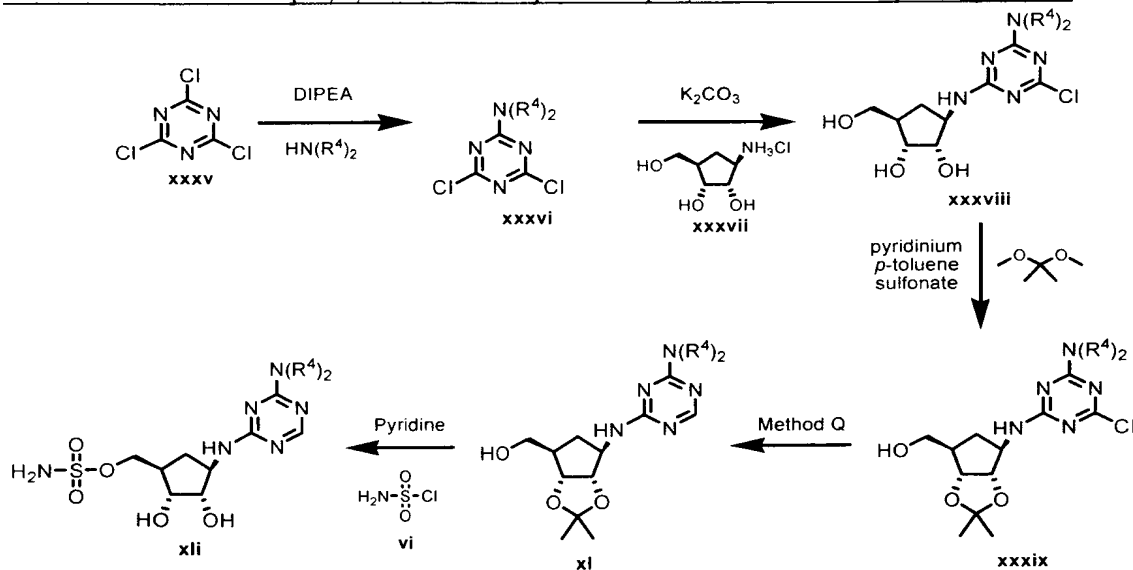


Legenda do esquema:

- Método

Compostos de fórmula (I-B), em que W é -NH- e R^c e R^d são hidrogênio podem ser preparados pelos métodos mostrados acima no Esquema 4. Amino diol **xxxii** (Ober, M.; Muller, H.; Pieck, C.; Gierlich, J.; Carell, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18143-18149) é tratado com dicloropirimidinas de fórmula **ii** de acordo com o Método I para produzir cloropirimidinas de fórmula **xxxiii**. Outra reação com um nucleófilo adequadamente substituído de acordo com Método C ou Método K produz compostos de fórmula **xxxiv**. Estes dióis são subsequentelemente seletivamente sulfamoiados e desprotegidos de acordo com os Métodos L-M como esboçado no Esquema 2.

Esquema 5: Síntese de sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il} amino)-2,3-diidrox ciclopentil]metila



15 Legenda do esquema:

- p-tolueno sulfonato de piridínio

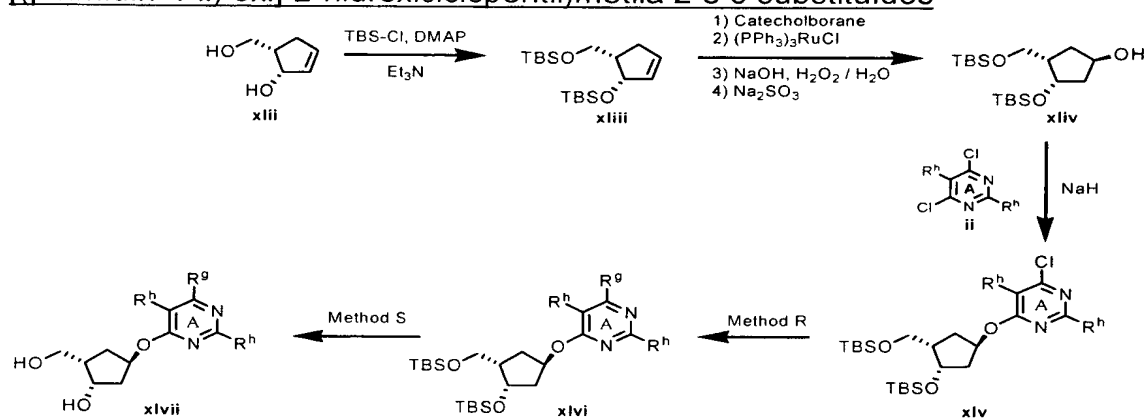
Compostos de fórmula (I-B), em que Anel **A** é um anel de triazi-

na, podem ser preparados como mostrado no Esquema 5. O acoplamento de cloreto cianúrico **xxxv** com uma amina primária ou secundária em um solvente tal como THF que utiliza uma base tal como DIPEA em temperatura reduzida proporciona dicloreto **xxxvi**. O deslocamento de um cloreto com

5 cloridrato de amina **xxxvii**, seguido por proteção seletiva dos grupos hidroxila vicinal utilizando 2,2-dimetoxipropano na presença de p-tolueno sulfonato de piridínio proporciona álcool **xxxix**. A remoção do cloreto de arila restante

que utiliza hidrogênio na presença de paládio em carbono (Método Q), seguido por sulfamoilação utilizando clorossulfonamida **vi** produz sulfamato **xli**.

10 Esquema 6: Rotina geral para síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il) oxi]-2-hidroxiciclopentil)metila 2 e 6 substituídos



Legenda do esquema:

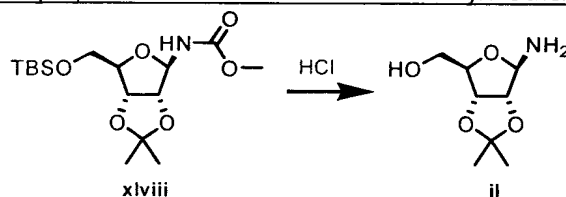
- catecolborano

- método

- 15 Compostos de fórmula (I-A), em que W é $-\text{O}-$ podem ser preparados como descrito acima no Esquema 6. Métodos para a síntese de diol **xlii** são conhecidos (MacKeith e outro, *Biorg. Med. Chem.*, **1994**, 2, 387-394), e este reagente é bis-protégido utilizando TBS-Cl e Et_3N na presença de DMAP em temperaturas elevadas. Hidroboração-oxidação subsequente
- 20 que utiliza catecolborano e o catalisador de Wilkinson seguido por NaOH , peróxido de hidrogênio e finalmente sulfito de sódio produz ciclopentanol **xliv**. Este álcool secundário é desprotonado com o uso de hidreto de sódio, e em seguida reagido com dicloropirimidinas de fórmula **ii** em temperatura reduzida para proporcionar cloropirimidinas acopladas de fórmula **xlv**. O des-

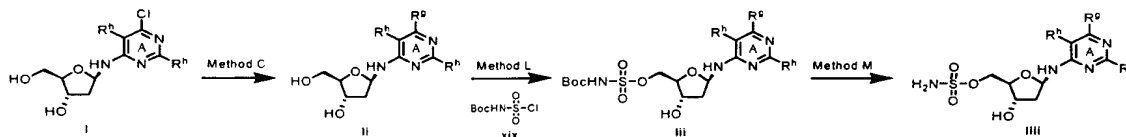
locamento do cloreto de arila é obtido acoplando-se com o nucleófilo ade-
quadamente substituído, tal como uma amina, álcool ou tiol em temperatura
elevada que utiliza irradiação de microondas em um solvente, tal como Bu-
OH (Método R). A desproteção total dos éteres de silila que utilizam um rea-
5 gente de fluoreto, tal como TBAF de acordo com Método S produz dióis de
fórmula **xlvi**. Compostos de fórmula **xlvi** são em seguida sulfamoidados se-
letivamente e desprotegidos de acordo com os Métodos L-M como esboçado
no Esquema 2.

Esquema 7: Rotina geral para síntese de sulfamatos de ((2R,3S,4R,5R)-5-
10 [(pirimidin-4-il) amino]-3,4-diidroxitetraidrofuran-2-il)metila 2 e 6 substituídos



Compostos de fórmula (I-B), em que W é -NH- e Y = O podem
ser preparados como mostrado acima no Esquema 7. Métodos para a síntese
de carbamato de metila **xlvi** são conhecidos (Nicolaou e outro, *J. Am.*
Chem. Soc., **2004**, 126, 6234-6235). A desproteção que utiliza um ácido, tal
15 como HCl na ausência de água proporciona amino álcool **ii**. Composto **ii** é
em seguida substituído com os substituintes apropriados de acordo com os
Métodos A, em seguida C-E e continua para os compostos de fórmula (I-B)
de acordo com o Esquema 1.

Esquema 8: Rotina geral para síntese de sulfamatos de ((2R,3S,5R)-5-
20 [(pirimidin-4-il) amino]-3-hidroxitetraidrofuran-2-il)metila 2 e 6 substituídos



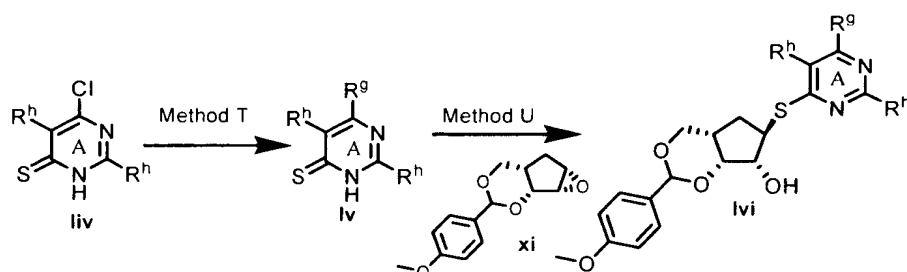
Legenda do esquema:

- método

Uma rotina geral para a síntese de compostos de fórmula (I-B),
em que W é -NH-, Y = O e R^c é H é esboçada acima no Esquema 8. Com-
25 postos de fórmula I são conhecidos (Kita, e outro, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53,

554-561). O deslocamento do cloreto de arila que utiliza um nucleófilo adequadamente substituído de acordo com o Método C produz pirimidinas de fórmula **li**. Composto **li** é em seguida seletivamente sulfamoiado e desprotegido para produzir os compostos finais de acordo com o Esquema 2 (Métodos L-M).

Esquema 9: Rotina geral para síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-[(pirimidin-4-il) sulfanil]-2-mono e 2,3-diidrox ciclopentil)metila 2 e 6 substituídos

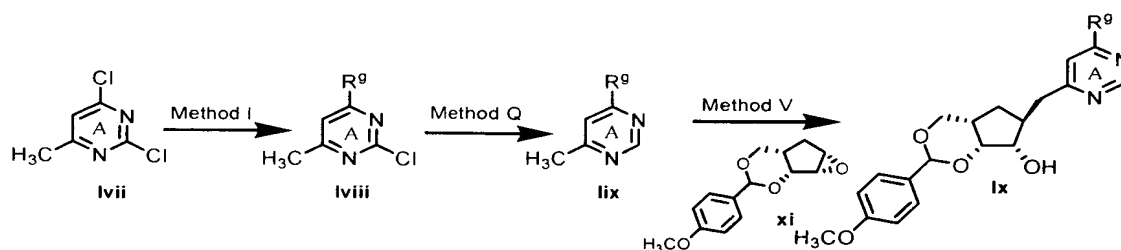


Legenda do esquema:

10 - Método

A síntese de compostos de fórmula (I-A), em que W é -S- e Rc é -OH é descrita no Esquema 9. O acoplamento de compostos de fórmula **liv** com um nucleófilo, tal como uma amina ocorre em um solvente, tal como DMF para proporcionar compostos substituídos de fórmula **Iv** (Método T). A abertura subsequente de epóxido **xi** que utiliza uma base, tal como carbonato de potássio em um solvente, tal como DMF proporciona o álcool **Ivi** (Método U). Composto **Ivi** é em seguida opcionalmente desoxigenado (Métodos F-G) e substituído com os substituintes apropriados de acordo com Métodos J, em seguida L-M e continuados para compostos de fórmula (I-A) de acordo com o Esquema 2.

Esquema 10: Rotina geral para síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4S)-4-[(pirimidin-4-il) metil] -2-mono e 2,3-diidrox ciclopentil)metila 2 e 6 substituídos

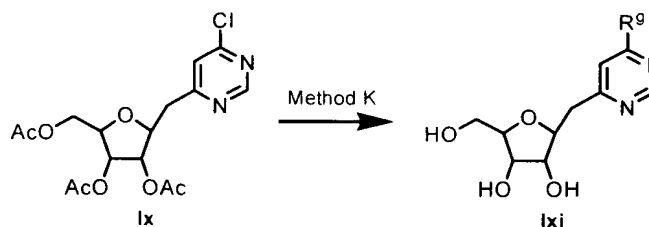


Legenda do esquema:

- Método

Compostos de fórmula (I-A), em que W é -CH₂- podem ser preparados como mostrado acima no Esquema 10. Metil pirimidinas de fórmula Ivii são acopladas com um nucleófilo, tal como uma amina de acordo com Método I para produzir 2-cloropirimidinas de fórmula Iviii. Hidro-descloração de acordo com Método Q produz metilpirimidinas de fórmula Ilix. A desprotonação do grupo metila de Iviii é realizada por tratamento com uma base forte, tal como fenillítio, e este carbânion é utilizado para abrir epóxido xi (Método V). Compostos resultantes de fórmula Ilix são em seguida opcionalmente desoxigenados (Métodos F-G), desprotegidos e seletivamente sulfamoidados (Métodos J, em seguida L-M) continuados para compostos de fórmula (I-A) de acordo com o Esquema 2.

Esquema 11: Rotina geral para síntese de sulfamatos de ((2S,3S,5S)-5-[(pirimidin-4-il) metil] -3-mono e 3,4-diidroxitetraidrofuran-2-il)metila 2 e 6 substituídos



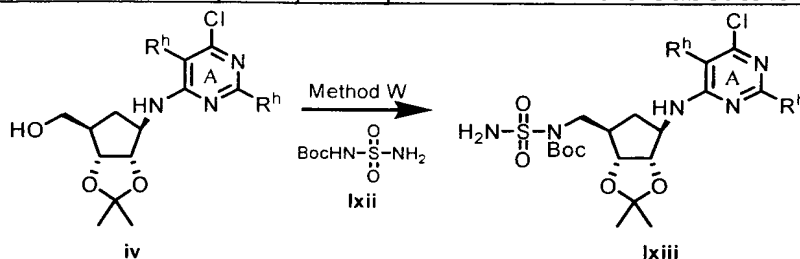
Legenda do esquema:

- método

Compostos de fórmula (I), em que W é -CH₂- e Y = -O podem ser preparados acima no Esquema 11. Composto Ix é conhecido (Renz, e outro, *Liebigs der de Annalen Chemie*, 1986, 6, 957-966). O acoplamento com um nucleófilo adequadamente substituído, tal como uma amina de acordo com o Método K produz o triol Ixi substituído, completamente despro-

tegido. Compostos de fórmula **Ixi** são em seguida continuados de acordo com o Esquema 2 (Métodos L-M).

Esquema 12: Rotina geral para síntese de N-(((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il) amino]-2,3-diidroxiciclopentil) metil] sulfamidas 2 e 6 substituídos



5 Legenda do esquema:

- método

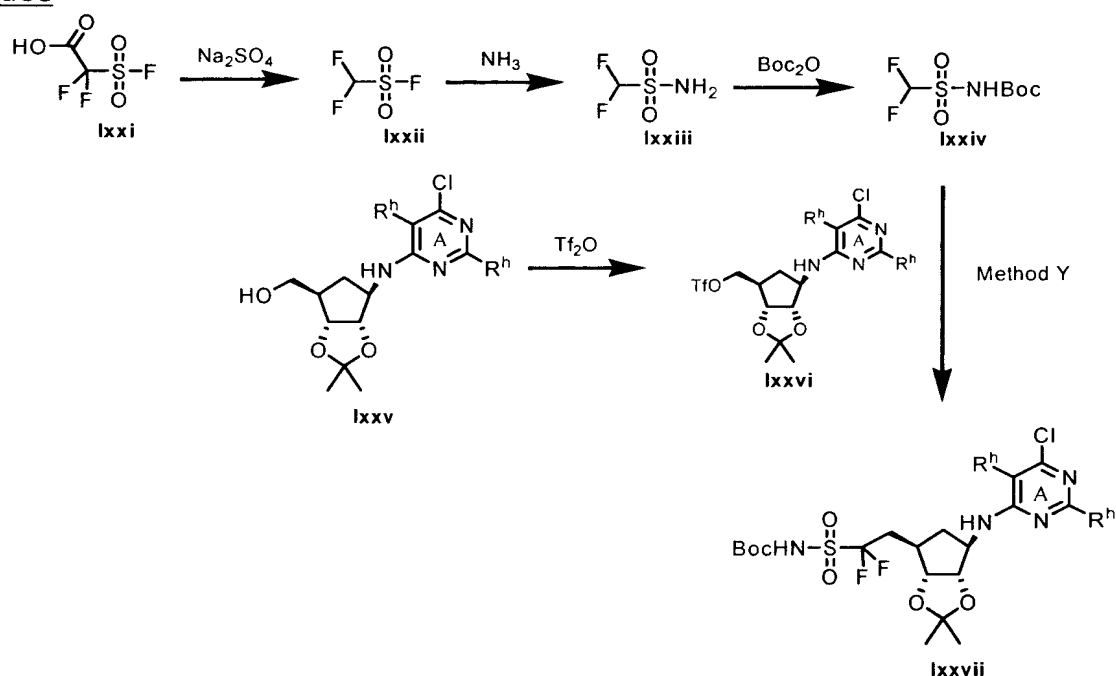
Compostos de fórmula (I-B) em que X = -NH- podem ser preparados pelos métodos esboçados no Esquema 12. Métodos para a síntese de *tert*-butil (aminossulfonil)-carbamate **Ixii** são conhecidos (Masui, e outro, *Tet. Lett.*, **2004**, 45, 1853-1856). Compostos de fórmula **iv** são acoplados com este carbamato na presença de um azodicarboxilato, tal como azodicarboxilato de diisobutila na presença de trifenilfosfina em um solvente, tal como EtOAc para produzir compostos Boc-protégidos de fórmula **Ixiii** (Método W). Estes compostos são substituídos em seguida com os substituintes apropriados e totalmente desprotegidos para produzir compostos de fórmula (I-B) de acordo com Métodos T e E (Esquemas 9 e 1).

Esquema 13: Rotina para a síntese de 2-((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il) amino]-2,3-diidroxiciclopentil)etanossulfonamidas 2 e 6 substituídos

Compostos de fórmula (I-B) em que X = CH₂ podem ser preparado pelos métodos esboçados no Esquema 13. Compostos de fórmula **v** são oxidados utilizando um agente oxidante, tal como periodinano de Dess-Martin em um solvente, tal como DCM (Método X). Métodos para a síntese de **Ixv** são conhecidos (Carretero, e outro, *Tetrahedron.*, **1987**, 43, 5125-5134), e este composto é desprotonado utilizando *n*-BuLi em THF e adicionado ao aldeído **Ixiv** para proporcionar alcenos de fórmula **Ixvi**. Redução da ligação dupla que utiliza NaBH₄ em EtOH, seguido por aquecimento do é-

ter de sulfonato resultante com Et_3N em DCM utilizando irradiação de micro-ondas produz ácido sulfônico **lxxviii**. Tratamento com cloreto de tionila em temperatura reduzida em DCM na presença de um catalisador, tal como DMF produz cloreto de sulfonila de fórmula **lxxix**. Finalmente, o tratamento com amônio em um solvente, tal como 1,4-dioxano na presença de DIPEA em DCM em temperaturas reduzidas produz sulfonamidas de fórmula **lxx**.

Esquema 14: Rotina para a síntese de 2-((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil)-1,1-difluoroetanossulfonamidas 2 e 6 substituídos

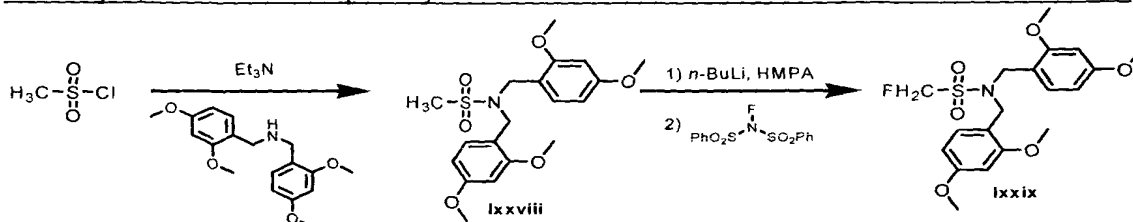


10 Compostos de fórmula (I-B) em que $\text{X} = \text{CF}_2$ podem ser preparado pelos métodos esboçados no Esquema 14. Ácido carboxílico **lxxi** é descarboxilado utilizando sulfato de sódio em água para produzir fluoreto de sulfonila **lxxii** que é em seguida convertido à sulfonamida correspondente utilizando amônio em 1,4-dioxana. Boc-proteção do nitrogênio utilizando

15 Boc-anidrido na presença de DMAP e Et_3N em DCM produz Boc sulfonamida **lxxiv**. A desprotonação do grupo CF_2H utilizando uma base forte, tal como LiHMDS em temperatura reduzida em um solvente, tal como THF seguido por tratamento com triflatos de fórmula **lxxvi** (gerado por tratamento do álcool **lxxv** com anidrido trifluoroacético e Et_3N em DCM) produz compostos

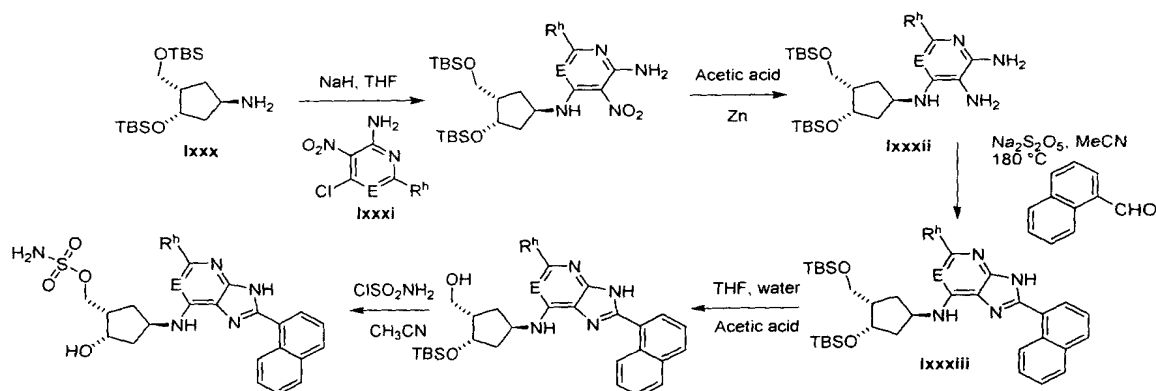
de fórmula **Ixxvii** (Método Y). Estes compostos são substituídos em seguida com os substituintes apropriados e totalmente desprotegidos para produzir compostos de fórmula (I-B) de acordo com os Métodos T e E (Esquema 9 e 1).

5 Esquema 15: Rotina para a síntese de 2-((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidrox ciclopentil)-1-fluoroetanossulfonamides 2 e 6 substituídos



Compostos de fórmula (I) em que X = CHF pode ser preparado pelos métodos esboçados no Esquema 15. Cloreto de metanossulfonila é acoplado com bis(2,4-dimetoxibenzil)-amina na presença de Et₃N e DMAP em DCM para produzir sulfonamida **Ixxviii**. Outro tratamento com n-BuLi e HMPA em THF em temperatura reduzida seguido por N-fluorobenzenossulfonimida produz fluorometilsulfonamida **Ixxix**. Este composto é em seguida empregado em compostos de fórmula (I) pelos procedimentos descritos no Esquema 14.

15 Esquema 16: Rotina para a síntese de sulfamatos de 2-((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(2-fenil-3H-imidazo-piridin-7-ilamino)ciclopentil)metila substituído

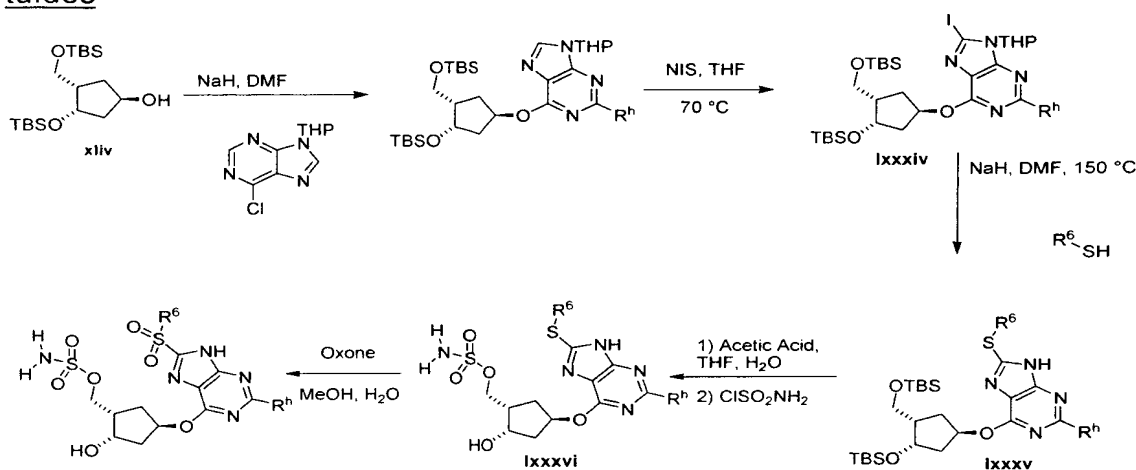


Legenda do esquema:- ácido acético

Compostos de fórmula (VII-A) em que W = NH podem ser preparados pelos métodos esboçados no Esquema 16. O sal sódico de **Ixxx**, que é preparado como em Exemplo 128a-c abaixo, é condensado com um nitro

aromático **lxxxii**. Subseqüentemente, a redução com Zinco em ácido acético fornece **lxxxii**. O acoplamento oxidativo de um aldeído apropriado tal como naftaldeído na presença de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ fornece compostos do fórmula geral **lxxxiii**. A desproteção com ácido acético em água/THF (Tetrahedron Lett. 1998, 29, 6331) seguido por sulfamação com clorossulfonamida e desproteção concomitante da hidroxila secundária fornece compostos da fórmula geral **VII-A**.

Esquema 17: Rotina representativa para a síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(8-(sulfonil)-9H-purin-6-iloxi)ciclopentil)metila substituídos



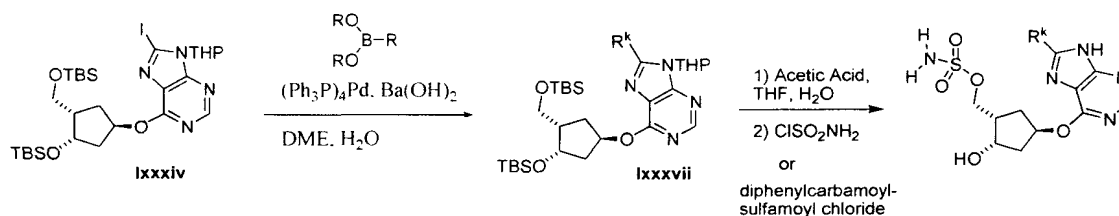
Legenda do esquema:

- oxona
- ácido acético

Compostos de fórmula (VII-A) em que $W = O$ e $R^k = -\text{SO}_2\text{R}^6$ podem ser preparados pelos métodos esboçados no Esquema 17. O sal sódico **xliv** é condensado com 6-cloro-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina que é subseqüentemente iodado com NIS em THF para fornecer o composto **lxxxiv**. O sal sódico de um tiolato de arila, tal como 3-metilbenzenotiol, é condensado em DMF para fornecer o intermediário **lxxxv** que, depois da deproteção e sulfamação como previamente descrito, fornece o composto **lxxxvi**. Exposição às condições oxidativas tal como Oxona em metanol aquoso fornece compostos de fórmula geral VI.

Esquema 18: Rotina para a síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-4-(9H-

purin-6-iloxi)-2-hidroxiciclopentil)metila 9-substituídos

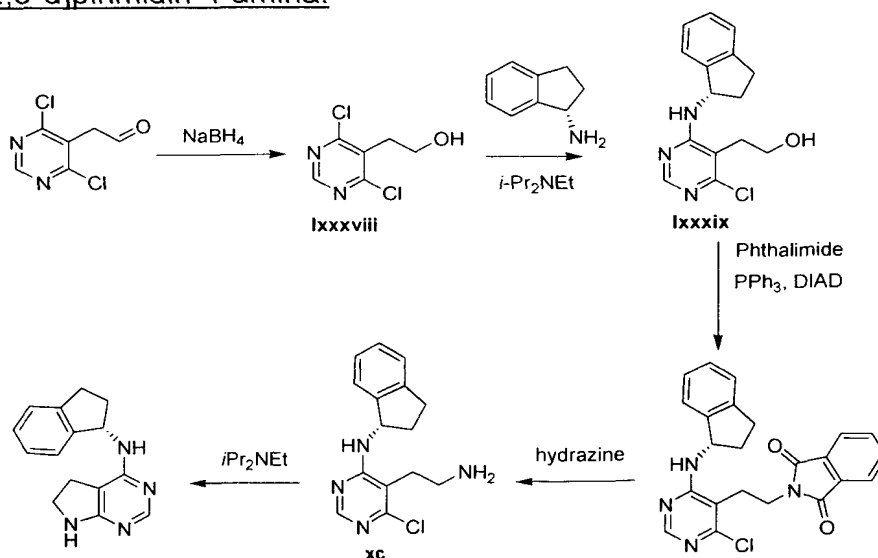


Legenda do esquema:

- ácido acético
- cloreto de difenilcarbamoilsulfamoila

- Compostos de fórmula (VII) em que W = O e R^k = arila e hetero-
 5 arila podem ser preparados pelos métodos esboçados no Esquema 18. O
 acoplamento mediado por Pd de intermediários da forma Ixxxiv com ácidos
 borônicos fornece compostos de forma Ixxxvii. A desproteção seguida por
 sulfamação com uma clorossulfonamida ou cloreto de difenilcarbamoilsulfa-
 moila (preparado de maneira similar à Publ. de Pat. U.S. (2005), US
 10 2005282797 A1) seguido por remoção do grupo silóxi secundário com um
 ácido prótico, tal como HCl, fornece compostos da fórmula geral VII.

Esquema 19: Síntese de (S)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)-6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

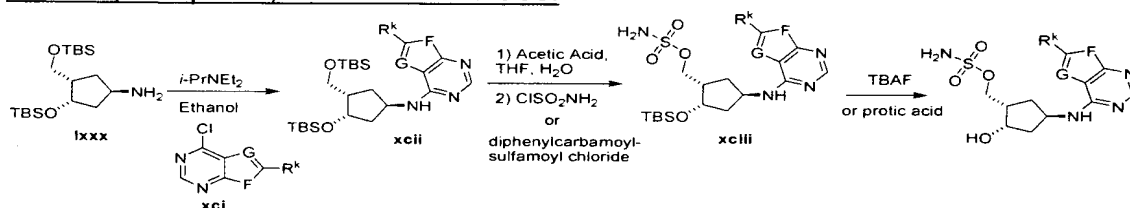


Legenda do esquema:

- 15
- ftalimida
 - hidrazina

(S)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il)indolin-4-amina é sintetizado como ilustrado no Esquema 19. Redução de 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)acetaldeído com boroidreto de sódio fornece álcool **lxxxviii**, que é subsequentemente condensado com um aminoindano apropriado tal como (S)-2,3-diidro-1H-inden-1-amina para fornecer a pirimidina substituída **lxxxix**. O deslocamento sob condições tipo Mitsunobu com ftalimida e DIAD, seguido por remoção do grupo ftaloíla com hidrazina, fornece o intermediário de amina **xc**. Ciclização sob condições básicas fornece o composto final (S)-N-(2,3-diidro-1H-inden-1-il) -6,7-diidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina.

10 Esquema 20: Síntese de sulfamatos de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(pirimidin-4-ilamino)ciclopentil)metila substituídos.

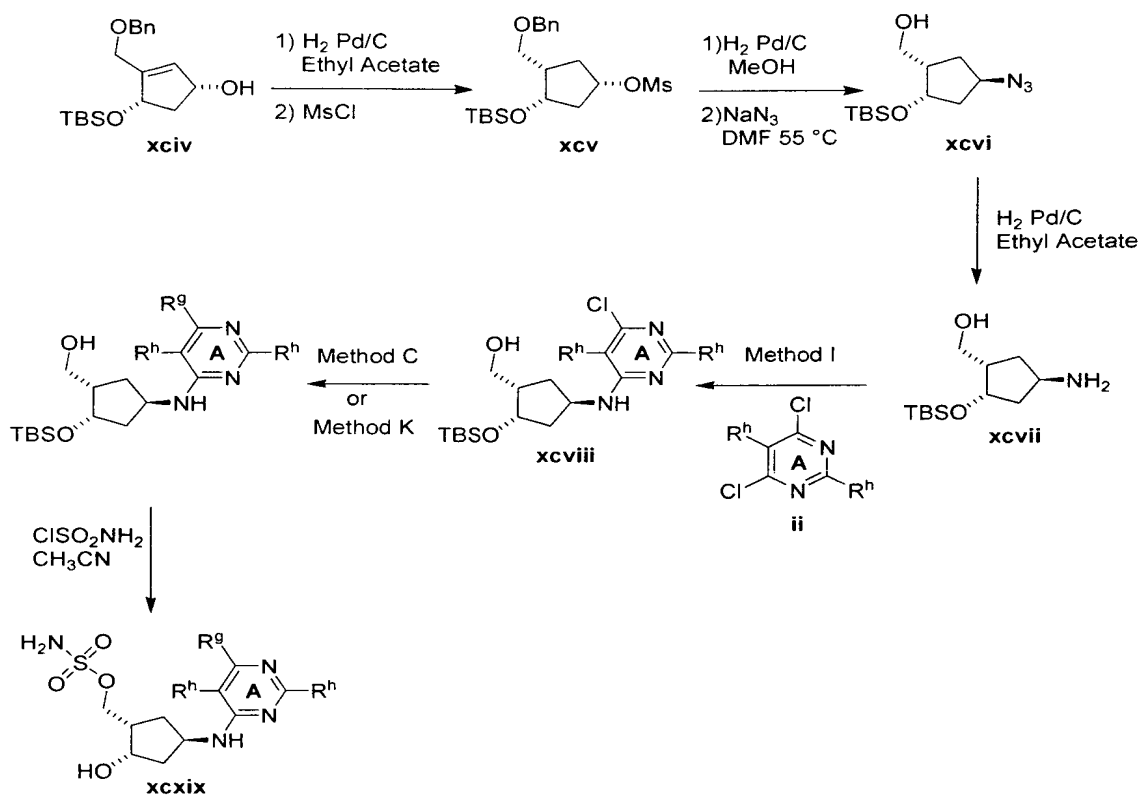


Legenda do esquema:

- Etanol
- ácido acético
- cloreto de difenilcarbamoilsulfamoíla
- ou ácido prótico

Compostos de fórmula (VI) em que W = NH podem ser preparado pelos métodos esboçados no Esquema 20. Amina **lxxx** é condensada com heterociclos clorossustituídos de tipo **xci** para fornecer um produto representado como **xcii**. A desproteção do grupo siloxi primário com ácido acético aquoso seguido por sulfamação com clorossulfonamida ou cloreto de difenilcarbamoilsulfamoíla fornece intermediários de forma **xciii**. Remoção do grupo hidroxila primário com uma fonte de Fluoreto, tal como TBAF, ou ácido prótico, tal como HCl fornece o composto final de fórmula **VI**.

25 Esquema 21: Rotina para a síntese de 2-((1R,2R,3S,4R)-4-[(pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxíciclopentil)-1-fluoroetanossulfonamidas 2 e 6 substituídos



Legenda do esquema:

- acetato de etila

- método

Como mostrado no Esquema 21, conversão de **xciv** (Ruediger,

5 E; Martel, A; Meanwell, N; Solomon, C; Turmel, B., *Tetrahedron Lett.* **2004**,

45, 739-742) aos compostos de fórmula **I-A** em que W = NH é realizado por hidrogenação catalisada por paládio seguido por formação de mesilato para

produzir **xcv**. Hidrogenólise do grupo benzila primário seguido por deslocamento do mesilato utilizando azida de sódio em DMF produz **xcvi**. Exposição

10 de **xcvi** para condições de hidrogenação produz o amino álcool desejado

xcvii que pode ser subsequëntemente utilizado acoplando-se reações com um heterociclo substituído por cloro tal como **ii**. O deslocamento do cloreto

de arila de fórmula **xcviii** é obtido acoplando-se com o nucleófilo adequadamente substituído, tal como uma amina, álcool ou tiol em temperatura eleva-

15 da utilizando irradiação de microondas na ausência de solvente (veja Método

C). Outro tratamento com clorossulfonamida **vi** recentemente preparado seguido por clivagem do grupo de proteção TBS utilizando um reagente ade-

quado, tal como TBAF, HF piridina, ou HCl. proporciona os sulfamatos *I-A* como representado por **xcxix**.

Usos de Compostos da Invenção

Os compostos desta invenção são inibidores úteis de atividade de enzima E1. Em particular, os compostos são projetados para serem inibidores de NAE, UAE, e/ou SAE. Inibidores são pretendidos incluir compostos que reduzem os efeitos de promoção de enzimas E1 na conjugação ubl em proteínas alvo (por exemplo, redução de ubiquitinação, neddilação, sumoilação), reduzir isinalização intracelular mediada por conjugação ubl, e/ou reduzir proteólise mediada por conjugação ubl (por exemplo, inibição de ubiquitinação dependente de *cullin* e proteólise (por exemplo, a série de reação de ubiquitina-proteassoma)). Desse modo, os compostos desta invenção podem ser analisados quanto a sua capacidade de inibir a enzima E1 *in vitro* ou *in vivo*, ou em células ou modelos de animal de acordo com métodos fornecidos aqui em mais detalhes, ou métodos conhecidos na técnica. Os compostos podem ser avaliados quanto a sua capacidade de ligarem ou mediar a atividade de enzima E1 diretamente. Alternativamente, a atividade de compostos pode ser avaliada através de ensaios celulares indiretos, ou ensaios que medem efeitos a jusante de ativação de E1 para avaliar a inibição dos efeitos a jusante da inibição de E1 (por exemplo, inibição de ubiquitinação dependente de *cullin* e proteólise). Por exemplo, a atividade pode ser avaliada por detecção de substratos conjugados de ubl (por exemplo, ubl conjugadas de E2s, *cullins* neddiladas, substratos ubiquitinados, substratos sumoilados); detecção de estabilização de substrato de proteína a jusante (por exemplo, estabilização de p27, estabilização de I κ B); detecção de inibição de atividade de UPP; detecção de efeitos a jusante de inibição de E1 de proteína e estabilização de substrato (por exemplo, ensaios repórter, por exemplo, ensaios repórter de NF κ B, ensaios de repórter de p27). Ensaios para avaliar atividades são descritos abaixo na seção Experimental e/ou são conhecidos na técnica.

Uma modalidade desta invenção refere-se a uma composição que compreende um composto desta invenção ou um sal farmaceuticamente

aceitável deste, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Será evidenciado que os compostos desta invenção podem ser derivados em grupos funcionais para fornecer derivados de pró-fármaco que são capazes de conversão novamente aos compostos de origem *in vivo*. Exemplos de tais pró-fármacos incluem os derivados de éster lábeis metabolicamente e fisiologicamente aceitáveis, tais como ésteres de metoximetila, ésteres de metiltiometila, ou ésteres de pivaloiloimetila derivados de um grupo hidroxila do composto ou uma porção de carbamoila derivada de um grupo amino do composto. Adicionalmente, quaisquer equivalentes fisiologicamente aceitáveis dos compostos presentes, similares aos carbamatos ou ésteres metabolicamente lábeis, que são capazes de produzir os compostos de origem descritos aqui *in vivo*, estão dentro do escopo desta invenção.

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

Exemplos não limitantes de sais de adição de ácidos adequados incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, lucoeptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, hidriodeto, 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 de álcali, tais como sais de sódio e potássio, sal de metal alcalino terroso, tais como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, tais como sais de dicicloexilamina, N-metil-D-glicamina, e sais com aminoácidos tais como arginina, lisina, e assim por diante.

Em certas modalidades particulares, a invenção refere-se a um sal de adição de base de um composto de fórmula *I* formado por desprotonação da porção de sulfamato ($X = O$), da porção de sulfamida ($X = NH$), ou da porção de sulfonamida ($X = CH_2$), quando aplicável. Em algumas tais modalidades, a invenção refere-se a um sal sódico ou de potássio de um composto de fórmula *I*.

Da mesma forma, grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com tais agentes como alquil haletos inferiores, tais como cloretos, brometos e iodetos de metil, etila, propila, e butila; sulfatos de dialquila, tais como sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila, haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila, haletos de aralquila, tais como brometos de benzila e fenetila e outros. Água ou produtos dispersíveis ou solúveis em água são desse modo obtidos.

As composições farmacêuticas da invenção estão preferivelmente em uma forma adequada para administração a um indivíduo recipiente, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um humano. O termo "veículo farmacêuticamente aceitável" é aqui utilizado para referir-se a um material que é compatível com o indivíduo recipiente, e é adequado para liberar um agente ativo ao sítio alvo sem terminar a atividade do agente. A toxicidade ou efeitos adversos, se houver, associados com o veículo preferivelmente são comensuráveis com uma relação de risco/benefício razoável para o uso planejado do agente ativo.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser fabricadas por métodos bem conhecidos na técnica tais como processos de granulação, misturação, dissolução, encapsulação, liofilização, ou emulsificação convencionais, entre outros. Composições podem ser produzidas em várias formas, incluindo grânulos, precipitados, ou particulados, pós, incluindo pós secados por congelamento, secador por rotação ou secados por *spray*, pós amorfos, comprimidos, cápsulas, xarope, supositórios, injeções, emulsões, elixires, suspensões ou soluções. Formulações podem opcionalmente conter estabilizadores, modificadores de pH, tensoativos, agentes de solubilização,

modificadores de biodisponibilidade e combinações destes.

Veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser utilizados nestas composições incluem, porém não são limitados a, trocadores iônicos, alumínio, estearato de alumínio, lecitina, proteínas de soro, tais como albu-
5 mina de soro humana, substâncias de tampão tal como fosfato ou carbonato, glicina, ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeo parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato dissódico, hidrogenofosfato de potássio, clo-
reto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil
10 pirrolidona, substâncias com base em celulose, polietileno glicol, carboxime-
tilcelulose sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloco de polietileno-
polioxipropileno, polietileno glicol e gordura de lã.

De acordo com uma modalidade preferida, as composições des-
ta invenção são formuladas para administração farmacêutica a um mamífe-
15 ro, preferivelmente um ser humano. Tais composições farmacêuticas da pre-
sente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por
spray de inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, vagi-
nalmente ou por um reservatório implantado. O termo "parenteral" quando
aqui utilizado inclui técnicas de infusão ou injeção subcutânea, intravenosa,
20 intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, in-
tratecal, intraepática, intralesional e intracraniana. Preferivelmente, as com-
posições são administradas oralmente, intravenosamente ou subcutanea-
mente. As formulações da invenção podem ser projetadas para serem de
ação curta, de liberação rápida, ou de longa ação. Ainda também, compos-
25 tos podem ser administrados em um local em vez de meios sistêmicos, tal
como administração (por exemplo, por injeção) em um sítio de tumor.

Formulações farmacêuticas podem ser preparadas como solu-
ções ou suspensões líquidas utilizando um líquido, tal como, porém não limi-
tado a um óleo, água, um álcool, e combinações destes. Os agentes de so-
30 lubilização tais como ciclodextrinas podem ser incluídos. Tensoativos farma-
ceuticamente adequados, agentes de suspensão, ou agentes de emulsifica-
ção, podem ser adicionados para administração oral ou parenteral. Suspen-

sões podem incluir óleos, tal como porém não limitados, óleo de amendoim, óleo de gergelim, óleo de caroço de algodão, óleo de milho e azeite de oliva. Preparação de suspensão pode da mesma forma conter ésteres de ácidos graxos tal como oleato de etila, miristato de isopropila, glicerídeos de ácido graxo e glicerídeos de ácido graxo acetilados. Formulações de suspensão podem incluir álcoois, tal como, porém não limitados a, etanol, álcool isopropílico, álcool de hexadecila, glicerol e propileno glicol. Éteres, tal como porém não limitados a, poli(etilenoglicol), hidrocarbonetos de petróleo tais como óleo mineral e petrolato; e água podem da mesma forma ser utilizada em formulações de suspensão.

Formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensão aquosa ou oleaginosa. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na arte utilizando agentes de dispersão ou umectação adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode ser da mesma forma uma suspensão ou solução injetável estéril em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos aceitáveis e solventes que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, óleos estéreis, fixos são empregados convencionalmente como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo insípido pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Ácidos graxos, tal como ácido oléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, como são óleos farmaceuticamente aceitáveis naturais, tal como azeite de oliva ou óleo de rícino, especialmente em suas versões polioxetiladas. Estas suspensões ou soluções em óleo podem da mesma forma conter um dispersante ou diluente de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes de dispersão similares que são geralmente utilizados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis incluindo emulsões e suspensões. Outros tensaotivos geralmente utilizados, tal como Tweens, Spans e outros agentes de emulsificação ou realçadores de biodisponibilidade que são geralmente utilizados na fabricação de líquido, sólido farmaceuti-

camente aceitáveis, ou outras formas de dosagem podem ser utilizadas da mesma forma com a finalidade de formulação. Compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção tal como por injeção de bolo ou infusão contínua. Uma forma de dosagem unitária para injeção pode ser

5 em ampolas ou em recipientes de múltiplas doses.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, porém não limitadas a, cápsulas, comprimidos, soluções ou suspensões aquosas. Quando as suspensões aquosas são requeridas para uso

10 oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes de emulsificação e suspensão. Se desejado, certos agentes adoçantes, flavorizantes ou corantes podem da mesma forma ser adicionados. Para administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. No caso de comprimidos para uso oral, veículos que são geralmente utilizados

15 incluem lactose e amido de milho. Agentes de lubrificação, tal como estearato de magnésio são da mesma forma tipicamente adicionados. Revestimentos podem ser utilizados para uma variedade de propósitos; por exemplo, para mascarar o sabor, para afetar o sítio de dissolução or absorção, ou para prolongar a ação do fármaco. Revestimentos podem ser aplicados em

20 uma comprimido ou em partículas granuladas para uso em uma cápsula.

Alternativamente, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para administração retal. Estas podem ser preparadas misturando-se o agente com um excipiente não irritante adequado que é sólido em temperatura ambiente porém líquido em

25 temperatura retal e portanto derreterá no reto para libertar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

As composições farmacêuticas desta invenção podem da mesma forma ser administradas topicamente, especialmente quando o alvo de tratamento inclui áreas ou órgãos facilmente acessíveis para aplicação tópi-

30 ca, incluindo doenças do olho, da pele, ou do trato intestinal inferior. Formulações tópicas adequadas são facilmente preparadas para cada destas áreas ou órgãos.

A aplicação tópica para o trato intestinal inferior pode ser realizada em uma formulação de supositório retal (veja acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastos topicamente transdérmicos podem da mesma forma ser utilizados. Para aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento adequado que contém o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Veículos para administração tópica dos compostos desta invenção incluem, porém não são limitados a, óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera emulsificante e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção adequada ou creme que contém os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis. Veículos adequados incluem, porém não são limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, ceras de ésteres de cetila, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico e água.

Para uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril ajustada por pH, isotônica ou, preferivelmente, como soluções em solução salina estéril ajustada por pH, isotônica com ou sem um preservativo tal como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento tal como petrolato.

As composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas da mesma forma por aerossol nasal ou inalação. Tais composições são bem preparadas de acordo com técnicas conhecidas na arte da formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros preservativos adequados, os promotores de absorção para realçar a biodisponibilidade, fluorocarbonos, e/ou outros agentes de dispersão ou solubilização convencionais.

As composições farmacêuticas desta invenção são particularmente úteis em aplicações terapêuticas relativas a distúrbios como descrito aqui (por exemplo, distúrbios de proliferação, por exemplo, cânceres, distúr-

bios neurodegenerativos, inflamatórios). Preferivelmente, a composição é formulada para administração a um paciente tendo ou em risco de desenvolver ou experimentar uma recorrência do distúrbio pertinente a ser tratado. O termo "paciente", quando aqui utilizado, significa um animal, preferivelmente um mamífero, mais preferivelmente um humano. Composições farmacêuticas preferidas da invenção são aquelas formuladas para administração oral, intravenoso, ou subcutânea. Entretanto, quaisquer das formas de dosagem anteriores que contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção estão bem incluídas dentro dos limites da experimentação rotineira e portanto, bem incluído dentro do escopo da presente invenção. Em certas modalidades, a composição farmacêutica da invenção pode também compreender outro agente terapêutico. Preferivelmente, outro tal agente terapêutico é aquele normalmente administrado em pacientes com o distúrbio, doença ou condição a ser tratada.

Por "quantidade terapeuticamente eficaz" é significada uma quantidade de composto ou composição suficiente, na administração de dose única ou múltipla, para causar uma diminuição detectável na atividade de enzima E1 e/ou a gravidade do estado de doença ou distúrbio a ser tratado. "Quantidade terapeuticamente eficaz" é da mesma forma pretendido incluir uma quantidade suficiente para tratar uma célula, prolongar ou prevenir o avanço do estado de doença ou distúrbio a tratado (por exemplo, prevenir o crescimento de tumor adicional de um câncer, prevenir a resposta inflamatória adicional), **melhorar(ameliorate)**, aliviar, abrandar, ou **melhorar(improve)** os sintomas do indivíduo de um distúrbio além daquele esperado na ausência de tal tratamento. A quantidade de inibidor de enzima E1 requerida dependerá do composto particular da determinada composição, do tipo de distúrbio a ser tratado, da rotina de administração, e da duração do tempo exigido para tratar o distúrbio. Deve da mesma forma ser entendido que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregada, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta do paciente, tempo de administração, taxa de excreção, combina-

ções de fármaco, o julgamento do médico de tratamento, e a gravidade da doença particular a ser tratada. Em certos aspectos onde o inibidor é administrado em combinação com outro agente, a quantidade do agente terapêutico adicional presente em uma composição desta invenção será tipicamente não mais que a quantidade que normalmente seria administrada em uma composição que compreende aquele agente terapêutico como o único agente ativo. Preferivelmente, a quantidade de agente terapêutico adicional normalmente variará de cerca de 50% a cerca de 100% da quantidade presente em uma composição que compreende aquele agente como o único agente terapeuticamente ativo.

Uma modalidade da invenção refere-se a um método de inibir ou diminuir a atividade de enzima E1 em uma amostra que compreende contatar a amostra com um composto desta invenção, ou composição que compreende um composto da invenção. A amostra, quando aqui utilizada, inclui, sem limitação, amostra que compreende enzima E1 purificada ou parcialmente purificada, células cultivadas ou extratos de culturas celulares; células biopsiadas ou fluido obtido de um mamífero, ou extratos destes; e fluido corporal (por exemplo, sangue, soro, saliva, urina, fezes, sêmen, lágrimas) ou extratos destes. 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 tendo um distúrbio, um sintoma de um distúrbio, em risco de desenvolver, ou experimentar um retorno de um distúrbio, compreendendo administrar ao paciente uma composição ou composição farmacêutica de acordo com a invenção. Tratar pode ser curar, cicatrizar, aliviar, acalmar, alterar, remediar, **melhorar(ameliorate)**, atenuar, **melhorar(improve)** ou afetar o distúrbio, os sintomas do distúrbio ou da predisposição ao distúrbio. Enquanto não desejando estar ligado por teoria, acredita-se que o tratamento causa a inibição de crescimento, separação, ou extermínio de uma célula ou tecido *in vitro* ou *in vivo*, ou de outra maneira reduz a capacidade de uma célula ou tecido (por exemplo, uma célula aberrante, um tecido doente) mediar um distúrbio, por exemplo, um distúrbio como descrito aqui (por exem-

plo, um distúrbio proliferativo, *por exemplo*, um câncer, distúrbio inflamatório). Quando aqui utilizado, "inibir o crescimento" ou "inibição do crescimento" de uma célula ou tecido (por exemplo, uma célula proliferativa, tecido de tumor) refere-se a diminuir, interromper, impedir ou parar seu crescimento e metástases e não necessariamente indica uma eliminação total do crescimento.

Aplicações de doença incluem aqueles distúrbios nos quais a inibição da atividade de enzima E1 é prejudicial à sobrevivência e/ou expansão de tecido ou células doentes (por exemplo, células são sensíveis à inibição de E1; inibição de atividade de E1 rompe os mecanismos de doença; redução da atividade de E1 estabiliza a proteína que é os inibidores dos mecanismos de doença; redução da atividade de E1 resulta na inibição de proteínas que são ativadores de mecanismos de doença). Aplicações de doença são da mesma forma pretendidas incluir qualquer distúrbio, doença ou condição que requer atividade de ubiquitinação e/ou *cullin* eficaz, cuja atividade pode ser regulada diminuindo-se a atividade de enzima E1 (por exemplo, atividade de NAE, UAE).

Por exemplo, métodos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios que envolvem a proliferação celular, incluindo, porém não limitados a, distúrbios que requerem uma ubiquitinação dependente de *cullin* eficaz e série de reação de proteólise (por exemplo, a série de reação de proteassoma de ubiquitina) para manutenção e/ou progresso do estado de doença. Os métodos da invenção são úteis no tratamento de distúrbios mediados por proteína (por exemplo, ativação de NF κ B, ativação de p27^{Kip}, ativação de p21^{WAF/CIP1}, ativação de p53) que são regulados por atividade de E1 (por exemplo, atividade de NAE, atividade de UAE, atividade de SAE). Distúrbios pertinentes incluem distúrbios proliferativos, mais notavelmente cânceres e distúrbios inflamatórios (por exemplo, artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), osteoartrite, dermatose (*por exemplo*, dermatite atópica, psoríase), distúrbios proliferativos vasculares (por exemplo, aterosclerose, reestenose) doenças autoimunes (por exemplo, esclerose múltipla, rejeição ao órgão e tecido));

5 bem como inflamação associada com infecção (por exemplo, respostas imunes), distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença neuronal motora, dor neuropática, distúrbios de códon, astrocitoma, e neurodegeneração como resultado de doença hepática alcoólica), lesão isquêmica (por exemplo, acidente vascular cerebral), e caquexia (por exemplo, ruptura de proteína muscular acelerada que acompanha vários estados fisiológicos e patológicos, (por exemplo, lesão do nervo, abstinência, febre, acidose, infecção por HIV, aflição de câncer, e certas endocrinopatias)).

10 Os compostos e composições farmacêuticas da invenção são particularmente úteis para o tratamento de câncer. Quando aqui utilizado, o termo "câncer" refere-se a um distúrbio celular caracterizado por proliferação celular desregulada ou descontrolada, diferenciação celular diminuída, capacidade imprópria para invadir o tecido circundante e/ou capacidade de estabelecer novo crescimento em sítios ectópicos. O termo "câncer" inclui, porém não está limitado a, tumores sólidos e tumores originados no sangue. O termo "câncer" abrange doenças de pele, tecidos, órgãos, osso, cartilagem, sangue, e vasos. O termo "câncer" também abrange cânceres primários e metastáticos.

20 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 de androgênio e independente de androgênio; câncer renal, incluindo, por exemplo, carcinoma de célula renal metastática; câncer hepatocelular; câncer de pulmão, incluindo, por exemplo, câncer de pulmão de célula não pequena (NSCLC), carcinoma broquioalveolar (BAC), e adenocarcinoma de pulmão; câncer ovariano, incluindo, por exemplo, câncer peritoneal primário ou epitelial progressivo; câncer cervical; câncer gástrico; câncer esofágico; câncer de cabeça e pescoço, incluindo, *por exemplo*, carcinoma de célula escamosa da cabeça e pescoço; melanoma; câncer neuroendócrino, incluindo tumores neuroendócrinos

metastáticos; tumores cerebrais, incluindo, por exemplo, glioma, oligodendroglioma anaplástico, glioblastoma multiforme de adulto, e astrocitoma anaplástico de adulto; câncer ósseo; e sarcoma de tecido mole.

Em algumas outras modalidades, o câncer é uma malignidade hematológica. Exemplos não limitantes de malignidade hematológica incluem leucemia mielóide aguda (AML); leucemia mielogenosa crônica (CML), incluindo CML acelerado e fase de explosão de CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (TUDO); leucemia linfocítica crônica (CLL); doença de Hodgkin (HD); linfoma de 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 mielodisplásicas (MDS), incluindo anemia refratária (RA), anemia refratária com sideroblastos em anel (RARS), (anemia refratária com excesso de blastos (RAEB), e RAEB em transformação (RAEB-T); e síndromes mieloproliferativas.

Em algumas modalidades, o composto ou composição da invenção é utilizado para tratar um paciente tendo ou em risco de desenvolver ou experimentar uma recorrência em um câncer selecionado a partir do grupo que consiste em câncer colorretal, câncer ovariano, câncer de pulmão, câncer de mam, câncer gástrico, câncer de próstata, e câncer pancreático. Em certas modalidades preferidas, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer ovariano e cânceres hematológicos.

Dependendo do distúrbio particular ou condição a ser tratada, em algumas modalidades, o inibidor de enzima E1 da invenção é administrado junto com agentes ou agente terapêutico adicional. Em algumas modalidades, o(s) agente(s) terapêutico(s) adicional(ais) é(são) aquele(s) que é(são) normalmente administrado(s) a pacientes com o distúrbio ou a condição a ser tratada. Quando aqui utilizado, agentes terapêuticos adicionais que são normalmente administrados para tratar um distúrbio particular ou condição são conhecidos como "apropriado para o distúrbio ou a condição a ser tratada".

O inibidor de E1 da invenção pode ser administrado com o outro

agente terapêutico em uma única forma de dosagem 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 de E1 da invenção.

5 Em algumas modalidades, o inibidor de enzima E1 da invenção é administrado junto com o agente terapêutico selecionado a partir do grupo que consiste em agentes citotóxicos, radioterapia, e imunoterapia apropriadas para tratamento de distúrbios proliferativos e câncer. Exemplos não limitantes de agentes citotóxicos adequados para uso em combinação com os

10 inibidores de enzima E1 da invenção incluem: antimetabólitos, incluindo, por exemplo, capecitibina, gencitabina, 5-fluorouracila ou 5-fluorouracila/ leucovorina, fludarabina, citarabina, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, e metotrexato; inibidores de topoisomerase, incluindo, por exemplo, etoposídeo, teniposídeo, camptotecina, topotecano, irinotecano, doxorubicina, e

15 daunorubicina; vinca alcalóides, incluindo, por exemplo, vincristina e vimbastina; 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, daunorubicina, idarrubicina, doxorubicina e doxorubicina li-

20 possomal peguilada; agentes de alquilação tais como melfalam, clorambucila, bussulfano, tiotepa, ifosfamida, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, decarbazina, e ciclofosfamida; incluindo, por exemplo, CC-5013 e CC-4047; inibidores de proteína tirosina cinase, incluindo, por exemplo, mesilato de imatinibe e gefitinibe; inibidores de proteassoma, incluindo, por exemplo, bortezomibe; talidomida e análogos relacionados; anticorpos, incluindo, por exemplo, trastuzumabe, rituximabe, cetuximabe, e bevacizumabe; mitoxantrona; dexametasona; prednisona; e temozolomida.

25

 Outros exemplos de agentes os quais os inibidores da invenção podem ser combinados incluem agentes anti-inflamatórios tais como corticosteróides, bloqueadores de TNF, Il-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida, e

30 sulfassalazina; agente imunomoduladores e imunossuppressores tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetila de micofenolato, interferonas,

corticosteróides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, e sulfassalazina; agentes antibacterianos e antivirais; e agentes para o tratamento de Alzheimer tal como donepezila, galantamina, memantina e rivastigmina.

5 Para que esta invenção seja entendida mais completamente, os seguintes exemplos teste e preparativos são mencionados. Estes exemplos são para o propósito de ilustração e não serão interpretados como limitantes do escopo da invenção de qualquer forma.

EXEMPLOS

Abreviações

10	AA	amônio acetato
	AcOH	ácido acético
	ACN	acetonitrilo
	d	dias
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
15	DCM	diclorometano
	DEAD	dietilazodicarboxilato
	DIAD	diisopropilazodicarboxilato
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
20	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
25	Et ₃ N	triethylamina
	FA	ácido fórmico
	H ₂ O	água
	h	horas
	HCl	ácido clorídrico
30	LC/MS	cromatografia líquida espectro de massa
	MeOH	metanol
	MeOD	d ₄ -metanol

	MgSO ₄	sulfato de magnésio
	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
	min	minutos
	MS	espectro de massa
5	MWI	irradiação de microondas
	Na ₂ CO ₃	carbonato de sódio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
	NaOH	hidróxido de sódio
	NIS	N-iodossuccinimida
10	TBAF	fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
	TEA	triethylamina
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
	rt	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetraidrofurano

Métodos de LC-MS analíticos

Espectros foram obtidos em um Hewlett-Packard HP1100 utilizando as seguintes condições:

20 FA Padrão: coluna Phenominex Luna 5 µm C18 50 × 4.6 mm em 2,5 ml/min gradiente de ACN contendo 0 a 100 por cento 0,1 % de Ácido Fórmico em H₂O durante 3min;

AA Padrão: coluna Phenominex Luna 5 µm C18 50 × 4,6 mm em 2,5 ml/min gradiente de ACN contendo 0 a 100 por cento 10 mM de Acetato de Amônio em H₂O durante 3min;

25 FA Waters: coluna Waters Symmetry C18 3,5 µm 4,6mm x 100mm em 1ml/min gradiente de ACN contendo 0 a 95 por cento 0,1 % de Ácido Fórmico em H₂O durante 10min;

30 AA Waters: coluna Waters Symmetry C18 3,5 µm 4,6mm x 100mm em 1ml/min gradiente de ACN contendo 0 a 75 por cento 0,1 % de 10 mM de Acetato de Amônio em metanol durante 10min;

FA Longo: coluna Waters Symmetry C18 3,5 µm 4,6mm x 100mm em 1ml/min gradiente de ACN contendo 5 a 100 por cento 0,1 % de

Ácido Fórmico em H₂O durante 12 min;

AA Longo: coluna Waters Symmetry C18 3,5 µm 4,6mm x 100mm em 1ml/min gradiente de ACN contendo 5 a 100 por cento 10 mM de Acetato de Amônio em H₂O durante 12 min;

5 Exemplo 1: Sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il} amino)-2,3-diidroxiciclopentil] metila (Composto I-29)

Etapa a: (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-Cloropirimidin-4-il) amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

10 Uma mistura de clortidrato de (1R,2S,3R,5R)-3-amino-5-(hidroximetil)-ciclopentano-1,2-diol (200 mg, 1,09 mmol), 4,6-dicloropirimidina (240. mg, 1,61 mmol) e Et₃N (0,380 mL, 2,73 mmol) em E-tOH (3,00 mL) foi aquecida a 150 °C durante 15 min utilizando MWI. A mistura crua foi purificada por cromatografia de sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 15% de MeOH em DCM para proporcionar o composto título (255 mg, 90%). LC/MS: Rt = 1,13 min, ES⁺ 260. (AA padrão).

Etapa b: {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-Cloropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol

20 Uma solução de (1R,2S,3R,5R)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (255 mg, 0,982 mmol), monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (187 mg, 0,982 mmol) e 2,2-dimetoxipropano (0,670 mL, 0,545 mmol) em MeOH (5,00 mL) foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida por meio de adição de solução de NaHCO₃ aquosa saturada (10 mL) e MeOH foi removido em vácuo. A mistura aquosa foi extraída com DCM (4 x 20 mL), e os orgânicos combinados foram concentrados em vácuo. A mistura crua foi purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM para proporcionar o composto título (135 mg, 45,8%). LC/MS: Rt = 1,77 min, ES⁺ 300. (AA padrão).

25 Etapa c: [(3aR,4R,6R,6aS)-6-({6-[(1S)-2,3-Diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

30 Uma mistura de {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-cloropirimidin-4-

il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (200 mg, 0,667 mmol) e (*S*)-(+)-1-aminoindano (0,188 mL, 1,47 mmol) foi aquecida a 180°C durante 3 h em um tubo selado utilizando MWI. A mistura foi dissolvida em DCM, e a suspensão resultante foi lavada com H₂O seguida por
 5 solução de cloreto de amônio saturada. A camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em EtOAc para proporcionar o composto título como um sólido amorfo (218 mg, 82,4%). LC/MS: R_t = 1,44 min, ES⁺ 397 (AA padrão).

10 Etapa d: Sulfamato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metila

Uma solução de 2,00 M de clorossulfonamida em ACN foi preparada como segue: FA (2,30 mL, 61,0 mmols) foi adicionado gota a gota, com
 15 agitação ao isocianato de clorossulfonila (5,20 mL, 59,7 mmols) sob uma atmosfera de nitrogênio a 0 °C. Depois que a adição foi concluída e a mistura solidificou-se, ACN (22,5 mL) foi adicionado. A solução resultante foi deixada repousar sob uma fonte vazada de nitrogênio durante a noite em rt.

Em uma solução de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3a*H*-
 20 ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol (100. mg, 0,252 mmol) e Et₃N (0,0527 mL, 0,378 mmol) em DCM (2,50 mL), foi adicionada gota a gota uma solução de 2,00 M de clorossulfonamida em ACN (0,190 mL, 0,380 mmol) a 0 °C, e a mistura foi agitada durante 2 h. A reação foi diluída com DCM, extinguida
 25 com H₂O, e a camada orgânica foi separada, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título (65,0 mg, 54%). LC/MS: R_t = 1,58 min, ES⁺ 476 (AA padrão).

30 Etapa e: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-29)

Uma solução de sulfamato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3a*H*-

ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metila (60,0 mg, 0,126 mmol) foi tratada com uma mistura 9:1 de ácido trifluoroacético em H₂O (5,00 mL, 58,4 mmol), e a mistura foi agitada durante 10 min antes de ser concentrada em vácuo. O material cru foi purificado por meio de HPLC preparativa de C18 de fase reversa eluindo com um gradiente de 5 a 70% de 0,1% de FA/95% de ACN/5% de H₂O em 0,1% de FA/99% de H₂O/1% de ACN durante 16 min, para proporcionar o composto título (27,0 mg, 49%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8,13 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,28 - 7,02 (m, 5H), 6,72 (bs, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 5,1, 9,5 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 7,0, 9,5 Hz, 1H), 3,81 (bs, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,30 - 2,09 (m, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 1H), 1,19 - 1,05 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,13 min, ES⁺ 436 (AA padrão).

Exemplo 2: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-21)

Etapas a: (2*R*)-2-[(1*S*)-3,3-Dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}-2-feniletanol

Em 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 monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (62,5 mg, 0,328 mmol). A reação foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 90 min. Neste momento, a mistura foi resfriada e diluída com tolueno (10,0 mL). A mistura foi lavada com solução de NaHCO₃ aquosa saturada e H₂O. A camada orgânica foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em THF (10,0 mL) e resfriado a 0 °C. AcOH (1,13 mL, 19,9 mmols) foi adicionado, seguido por boroidreto de sódio (251 mg, 6,64 mmols), e a reação foi permitida aquecer durante a noite a 23 °C. A mistura foi dividida entre DCM e solução de NaHCO₃ aquosa saturada. A camada orgânica foi concentrada, e a cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 5 a 35% de EtOAc em DCM, proporcionou o composto título (1,49 g, 74%). LC/MS: R_t = 1,92 min, ES⁺ 282 (AA padrão).

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

Uma solução de (2R)-2-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-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. Depois de agitar durante 45 min, a reação foi extinguida por meio de adição de uma solução a 10% de Na₂CO₃ em H₂O (76,0 mL), e a mistura foi agitada durante 10 min. DCM (200 mL) foi em seguida adicionado, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com DCM (50,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo, e o resíduo foi dissolvido em EtOH (190. mL) e tratado com uma solução aquosa de 10,4 M de HCl (5,70 mL, 59,3 mmols). A mistura resultante foi em seguida aquecida em refluxo durante 16 h. A reação resfriada foi concentrada em vácuo e dividida entre H₂O (150. mL) e Et₂O (50,0 mL). A camada aquosa foi ajustada em pH 10 por meio de adição de Na₂CO₃ e extraída com Et₂O (3 x 50,0 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo e cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título como um óleo amarelo pálido (420. mg, 51%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,34 - 7,14 (m, 4H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 2,38 (dd, J = 7,1, 12,4 Hz, 1H), 1,73 (bs, 2H), 1,60 (dd, J = 8,7, 12,4 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,19 (s, 3H) ppm.

Etapa c: Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-21)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina na etapa c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,95 (s, 1H), 7,28 - 7,15 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 5,38 (bs, 1H), 4,22 - 4,12 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 2,46 - 2,27 (m, 3H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,25 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,42 min, ES⁺ 464 (AA padrão).

Exemplo 3: Sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-4-cloro-2,3-diidro-1H-

inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-24)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-c utilizando 4-cloroindan-1-ona na etapa a. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,01 (s, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 4H), 5,69 (s, 1H), 5,44 (bs, 1H), 4,17 (dddd, J = 5,2, 9,7, 9,7, 9,8 Hz, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,88 (ddd, J = 8,2, 8,2, 16,4 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,43 - 2,28 (m, 2H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,38 - 1,28 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,08 min, ES⁺ 470. (FA padrão).

10 Exemplo 4: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-5,6-difluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-17)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-c utilizando 5,6-difluoroindan-1-ona na etapa a. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,96 (s, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 5,62 - 5,58 (m, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,4, 5,4 Hz, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,77 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,43 - 1,20 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,02 min, ES⁺ 472 (FA padrão).

20 Exemplo 5: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-6)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-c utilizando 4,7-difluoroindan-1-ona na etapa a. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,95 (s, 1H), 7,02 - 6,86 (m, 2H), 5,62 - 5,50 (m, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 472 (FA padrão).

30 Exemplo 6: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-4-Fluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-1)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-c utilizando 4-fluoroindan-1-ona na etapa a. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,06 (s, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,42 (bs, 1H), 4,27 - 4,11 (m, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 2H), 3,89 - 3,80 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,96 - 2,80 (m, 1H), 2,73 - 2,55 (m, 1H), 2,47 - 2,27 (m, 2H), 2,06 - 1,89 (m, 1H), 1,47 - 1,23 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,94 min, ES^+ 454 (FA padrão).

Exemplo 7: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*R*)-2,3-Diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila sulfamato (Composto I-8)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando (*R*)-(-)-1-aminoindano na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,96 (s, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,90 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,63 - 2,50 (m, 1H), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 436 (FA padrão).

Exemplo 8: Sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-(benzilamino)pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil)metila (Composto I-27)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando benzilamina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,92 (s, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 5H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,91 (bs, 1H), 3,87 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 1,46 - 1,11 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,14 min, ES^- 408 (AA padrão).

Exemplo 9: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[benzil(metil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-22)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando *N*-metilbenzilamina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,99 (s, 1H), 7,34 - 7,14 (m, 5H), 5,62 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,23 - 4,09 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 1,35 - 1,20

(1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,27 min, ES - 422 (AA padrão).

Exemplo 10: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-5-cloro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-19)

5 O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-c utilizando 5-cloroindan-1-ona na etapa a. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,94 (s, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,42 - 10 2,26 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 1,35 - 1,22 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,44 min, ES - 470. (AA padrão).

Exemplo 11: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(6-[(1*S*)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino)ciclopentil]metila (Composto I-12)

15 O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando (S)-(+)-1,2,3,4-tetraidro-1-naptilamina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,93 (s, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 4,99 (bs, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,88 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 5,5, 5,5 Hz, 1H), 2,90 - 2,70 (m, 20 2H), 2,43 - 2,26 (m, 2H), 2,08 - 1,76 (m, 5H), 1,35 - 1,22 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,33 min, ES^+ 450. (AA padrão).

Exemplo 12: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila (Composto I-2)

25 Etapa a: [(1*R*,2*S*)-2-Hidróxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]carbamato de terc-butila
(1*R*,2*S*)-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. Di-terc-butildicarbonato (2,81 g, 12,9 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada durante 5 h. A solução foi concentrada em vácuo e purificada por 30 meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em hexano para proporcionar o composto título (3,12 g, 100%). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 250. (AA padrão).

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

Uma mistura de [(1*R*,2*S*)-2-hidróxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il] carbamato de terc-butila (680. mg, 2,73 mmols), DMF (21,1), 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 extinguida por meio de adição de uma solução saturada de NaHCO₃ e extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com H₂O (3x), secada em sulfato de sódio e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexano para proporcionar o composto título (178 mg, 25%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES⁺ 264 (AA padrão).

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

Em [(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il] carbamato de terc-butila (253 mg, 0,961 mmol) foi adicionado uma solução de 4,00 M de HCl em 1,4-dioxano (5,00 mL), e a mistura foi agitada durante 10 min, depois dos quais um sólido branco precipitou-se. A suspensão foi concentrada em vácuo e co-evaporada com tolueno para proporcionar um sólido branco que foi dissolvido em H₂O. A solução foi ajustada em pH 10 por meio de adição de Na₂CO₃. A mistura foi em seguida extraída com Et₂O (3 x 30 mL), e os extratos orgânicos foram concentrados em vácuo para proporcionar o composto título (150. mg, 99%). LC/MS: R_t = 0,85 min, ES⁺ 164 (AA padrão).

Etapa d: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidroxi-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil]metila (Composto I-2)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 2a-c utilizando (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina na etapa a. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,97 (s, 1H), 7,28 - 7,10 (m, 4H), 5,36 (bs, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 3H), 3,93 (bs, 1H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,44 - 2,26 (m, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 466 (FA padrão).

Exemplo 13: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-{[(cicloexilmetil)amino]pirimidin-4-il)amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Com-

posto I-14)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando cicloexanometilamina na etapa c. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,08 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,00 (bs, 1H), 3,89 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 6,2, 6,5 Hz, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 2H), 1,83 - 1,53 (m, 7H), 1,44 - 1,14 (m, 5H), 1,07-0,92 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,31 min, ES - 414 (AA padrão).

Exemplo 14: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-Diidróxi-4-({2-[(3-metil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila (Composto I-10)

Etapa a: Oxima de 3-metilindan-1-ona

Em uma solução de 3-metilindan-1-ona (221 mg, 1,51 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (295 mg, 4,25 mmols) em MeOH (4,00 mL), foi adicionada uma solução de NaOH (200 mg, 5,00 mmols) em H₂O (2,00 mL), e a mistura foi agitada a 80 °C durante 2 h. A reação resfriada foi concentrada em vácuo para remover a maior parte do MeOH, e o resíduo foi dividido entre DCM e H₂O. A camada orgânica foi concentrada em vácuo, para proporcionar o composto título como um sólido ceroso (232 mg, 95%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 162 (AA padrão).

Etapa b: 3-Metilindan-1-amina

Uma mistura um oxima (223 mg, 1,38 mmol) e 10% de paládio em carbono (14,7 mg, umedecido com água a 50%) em MeOH (5,00 mL), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi em seguida filtrada através de celite, lavada através de MeOH, e os filtrados combinados foram concentrados em vácuo para proporcionar o composto título (195 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,39 - 7,14 (m, 4H), 4,26 (dd, J = 7,2, 9,4 Hz, 1H), 3,13 - 2,96 (m, 1H), 2,71 (ddd, J = 6,9, 6,9, 12,5 Hz, 1H), 1,75 (bs, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (ddd, J = 9,9, 9,9, 11,7 Hz, 1H) ppm.

Etapa c: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidroxi-4-({2-[(3-metil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metila (Composto I-10)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito

to no Exemplo 1a-e utilizando 2,4-dicloropirimidina na etapa a, e 3-metilindan-1-amina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 7,65 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,04 (m, 5H), 6,23 - 5,99 (m, 1H), 5,62 (bs, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 1H), 4,22 - 4,09 (m, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 2H), 3,25 - 3,08 (m, 1H), 2,94 - 2,76 (m, 1H), 1,66 - 1,44 (m, 1H), 1,44 - 1,20 (m, 6H) ppm. LC/MS: R_t = 1,19 min, ES^+ 450. (AA padrão).

Exemplo 15: Sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)\text{-}4\text{-}[(2\text{-}\{(1S)\text{-}3,3\text{-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il}\}\text{amino}]\text{pirimidin-4-il}\}\text{amino}\}\text{-}2,3\text{-diidrox ciclopentil}\}\text{metila}$ (Composto I-15)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando 2,4-dicloropirimidina na etapa a, e (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,47 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 4H), 6,06 (bs, 1H), 5,64 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 2,47 (dd, J = 7,3, 12,4 Hz, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 2H), 1,91 (bs, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,99-0,88 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 464 (AA padrão).

Exemplo 16: Sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)\text{-}4\text{-}\{(2\text{-}[(\text{cicloexilmetil})\text{amino}]\text{pirimidin-4-il}\})\text{amino}\}\text{-}2,3\text{-diidrox ciclopentil}\}\text{metila}$ (Composto I-4)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando 2,4-dicloropirimidina na etapa a, e cicloexanometilamina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 7,9, 13,8 Hz, 1H), 4,22 - 1,43 (m, 2H), 3,93 - 3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,48 - 2,28 (m, 2H), 1,84 - 1,55 (m, 7H), 1,37 - 1,13 (m, 5H), 1,07-0,93 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,11 min, ES^+ 416 (AA padrão).

Exemplo 17: Sulfamato de $[(1R,2R,3S,4R)\text{-}4\text{-}\{(2\text{-}[\text{benzil(metil)amino}]\text{pirimidin-4-il}\})\text{amino}\}\text{-}2,3\text{-diidrox ciclopentil}\}\text{metila}$ (Composto I-20)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando 2,4-dicloropirimidina na etapa a, e N-metilbenzilamina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,59 (d, J = 6,8

Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 5H), 6,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,03 - 4,95 (m, 1H), 4,37 (bs, 1H), 4,14 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,89 - 3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,28 (bs, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 424 (AA padrão).

5 Exemplo 18: Sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[2-(benzilamino)pirimidin-4-il]amino]-2,3-diidrox ciclopentil)metila (Composto I-7)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando 2,4-dicloropirimidina na etapa a, e benzilamina na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 4H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 5,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 2H), 4,26 (bs, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 3,86 (dd, J = 5,3, 5,3 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 5,9, 6,3 Hz, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,31 - 1,14 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 410. (AA padrão).

Exemplo 19: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil]metila e sulfamato de {[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-diidrox ciclopentil]metila (Compostos I-18 e I-13)

Os compostos título foram preparados seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e, utilizando 4,6-dicloro-2-metilpirimidina na etapa a, e (S)-(+)-1-aminoindano na etapa c. Dados analíticos para sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-2-metilpirimidin-4-il)amino)-2,3-diidrox ciclopentil]metila (Composto I-18): ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,31 - 7,14 (m, 4H), 5,54 (s, 1H), 5,29 (bs, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 2H), 3,92 (bs, 1H), 3,90 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,29 min, ES⁺ 450. (AA padrão). Dados analíticos para sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-amino-2-metilpirimidin-4-il)amino]-2,3-

diidroxiciclopentil]metila (Composto I-13): ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,45 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 3,95 (bs, 1H), 3,92 (dd, J = 5,3, 5,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 5,8, 5,8 Hz, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,45 - 1,24 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,76 min, ES^+ 334

(AA padrão).

Exemplo 20: Sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[[6-(benzilamino)-2-metilpirimidin-4-il]amino]-2,3-diidrox ciclopentil)metila (Composto I-30)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-e utilizando 2,4-dicloropirimidina na etapa a, e benzilamina na etapa c. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,41 - 7,31 (m, 4H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,21 - 4,09 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 4,9, 4,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 5,9, 6,8 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,37 - 2,21 (m, 2H), 1,41 - 1,21 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 424 (AA padrão).

Exemplo 21: Sulfamato de [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-25)

Etapa a: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-Cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Em uma mistura líquida de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-amino-2-(hidroximetil)ciclopentanol (3,00 g, 22,9 mmols) e 4,6-dicloropirimidina (3,70 g, 24,8 mmols), foram adicionados álcool isopropílico (30,0 mL) e Et₃N (8,00 mL, 57,4 mmols), e a mistura resultante foi aquecida a 90 °C durante 1 h. A mistura foi em seguida resfriada a 23 °C, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 5 a 7% de MeOH em DCM, e o composto foi recristalizado a partir de EtOAc para proporcionar o composto título como um sólido branco (3,30 g, 59%). LC/MS: R_t = 0,84 min, ES⁺ 244 (AA padrão).

Etapa b: (1*S*,2*R*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-Diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Uma mistura de (1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol (500. mg, 2,05 mmols), 1-butanol (4,00 mL) e (S)-(+)-1-aminoindano (0,806 mL, 6,16 mmols), foi aquecida a 200 °C durante 90 min em um tubo selado utilizando MWI. A mistura foi concentrada em vácuo e purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 5 a 25% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título como um sólido amorfo (513 mg, 73%). LC/MS: R_t = 1,20 min, ES⁺ 341 (AA padrão).

Etapa a: (Clorossulfonil)carbamato de terc-butila

Em uma solução agitada de isocianato de clorossulfonila (3,20 mL, 36,0 mmols) em benzeno (15,0 mL) em um banho de água a 23 °C, foi adicionado álcool terc-butilico (3,50 mL, 36,2 mmols) gota a gota por meio de seringa sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de 2 h, a mistura foi diluída com hexano (30,0 mL), e o precipitado branco resultante foi filtrado e lavado com hexano (3 x 20 mL). O sólido coletado foi secado em um dessecador a vácuo sob vácuo local durante 10 min, para proporcionar o composto título como um sólido branco (5,08 g, 65%). O produto foi armazenado sob nitrogênio em um congelador. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 8,44 (bs, 1H), 1,57 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 0,939 min, ES⁺ 215 (AA padrão). Referência: F. Hirayama e outro, *Biorg. Med. Chem.*, **2002**, 10, 1509-1523.

Etapa d: ({[(1R,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-Diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il})amino]-2-hidrox ciclopentil]metóxi)sulfonil)carbamato de terc-butila

Uma mistura líquida de (1S,2R,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il})amino)-2-(hidroximetil)ciclopentanol (100. mg, 0,294 mmol) e 2,6-di-terc-butil-4-metilpiridina (181 mg, 0,881 mmol) foi dissolvida em ACN (5,00 mL) antes de (clorossulfonil)carbamato de terc-butila (95,0 mg, 0,441 mmol, como preparado no Exemplo 21c) ter sido adicionado. A reação foi agitada durante 2 h antes de ser extinguida por meio de adição de MeOH (2 mL). A mistura resultante foi concentrada em vácuo e purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 10 a 20% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título como um sólido amorfo (50,0 mg, 33%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES⁺ 520. (AA padrão).

Etapa e: Sulfamato de [(1R,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il})amino)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-25)

Em uma solução de ({[(1R,2S,4R)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il})amino]-2-hidrox ciclopentil]metóxi)sulfonil)carbamato de terc-butila (50,0 mg, 0,0962 mmol) em DCM (2,00 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (0,500 mL, 6,49 mmols), e a mistura foi agitada durante 30 min. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com 10% de

MeOH em DCM, e o produto foi dissolvido em MeOH e tratado com NaHCO₃ sólido. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com 10% de MeOH/DCM, para proporcionar o composto título como um sólido amorfo (12,0 mg, 30%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 4H), 3,06 - 2,96 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,78 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,29 min, ES⁺ 420. (AA padrão).

10 Exemplo 22: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidroxi-4-[(8-fenil-9*H*-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-9)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a-b, em seguida 1d-e utilizando 6-cloro-8-fenil-9*H*-purina na etapa a. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,4 (s, 1H), 8,28 - 8,10 (m, 4H), 7,76 - 7,64 (m, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 7H), 4,89 - 4,75 (m, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,91 (bs, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,34 - 2,15 (m, 3H), 1,37 - 1,21 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,14 min, ES⁺ 421 (AA padrão).

20 Exemplo 23: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidroxi-4-(9*H*-purin-6-ilamino)ciclopentil]metila (Composto I-3)

Etapa a: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-Amino-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1b utilizando cloridrato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 4,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,70 (dd, J = 3,9, 11,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,05 (bs, 2H), 2,53 - 2,35 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,33 - 1,21 (m, 5H) ppm.

30 Etapa b: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-2,2-Dimetil-6-(9*H*-purin-6-ilamino)tetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1a utilizando [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetraidro-

3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol. LC/MS: R_t = 1,39 min, ES^+ 306 (AA padrão).

Etapa c: Sulfamato de [(1*R*, 2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-(9*H*-purin-6-ilamino)ciclopentil]metila (Composto I-3)

5 Uma suspensão de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimetil-6-(9*H*-purin-6-ilamino)tetraidro-3a*H*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol (288 mg, 0,943 mmol) e Et_3N (0,400 mL, 2,87 mmols) em DCM (5,00 mL) foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 2,00 M de clorossulfonamida em ACN (0,94 mL, 1,88 mmol, como preparado no Exemplo 1d) foi adicionada gota a gota, e DMF
10 (1,50 mL) foi adicionada para introduzir a mistura em solução. A solução foi permitida aquecer a 23 °C e agitada durante 5 h antes de ser concentrada em vácuo até a secura. A mistura crua foi tratada com uma solução de 1,00 M de HCl em H_2O (5,00 mL, 5,00 mmol) e agitada durante 10 min. A mistura foi concentrada até a secura e purificada por meio de HPLC preparativa de
15 C18 de fase reversa eluindo com um gradiente de 0 a 40% de 0,1% de FA/95% de ACN/5% de H_2O em 0,1% de FA/99% de H_2O /1% de ACN durante 16 min para proporcionar o composto título (95,0 mg, 29%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,9 (bs, 1H), 8,25 - 8,01 (m, 2H), 7,68 - 7,29 (m, 3H), 5,12 - 4,30 (m, 3H), 4,10 (dd, J = 5,8, 9,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 7,0, 9,6
20 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 5,6, 5,6, 1H), 3,75 (dd, J = 5,2, 5,2 Hz, 1H), 2,35 - 2,13 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,02 min, ES^+ 345 (AA padrão).

Exemplo 24: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-5)

25 Etapa a: (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hidroximetil)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ol
(1*S*,5*S*)-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 agitada a 23 °C durante 4 h. TLC indicou conversão completa. Sílica gel (20 g) foi
30 adicionada, a mistura foi concentrada até a secura e purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 100% de EtOAc em DCM, para proporcionar o composto título (2,75g, 76%). 1H NMR ($CDCl_3$,

300 MHz) δ : 4,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,14 (ddd, J = 1,5, 10,2, 15,3 Hz, 1H), 2,01 (dd, J = 1,5, 15,3 Hz, 1H), 1,62 (bs, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 0,37 min, ES^+ 131 (AA padrão).

5 Etapa b: (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-Metoxifenil)hexaidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina

(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-(Hidroximetil)-6-oxabicyclo[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
10 mistura foi agitada durante a noite a 23 °C. TLC indicou conversão completa. A mistura reacional foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de EtOAc em hexano para proporcionar o composto título (4,10 g, 78%). 1H
15 NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ : 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,93 (1H, s), 4,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 2,50 - 2,48 (m, 1H), 1,87 (ddd, J = 1,6, 8,0, 14,8 Hz, 1H), 1,77 (d, J = 14,8 Hz, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 249 (AA padrão).

20 Etapa c: 2-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7-Hidróxi-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Em uma mistura líquida de (1a*S*,1b*R*,5a*S*,6a*S*)-3-(4-metoxifenil)hexaidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina (600. mg, 2,42 mmols), ftalimida (1,07 g, 7,25 mmols) e sal de potássio de ftalimida (1,34 g, 7,25
25 mmols) foi adicionado DMSO (15,0 mL), e a mistura foi agitada a 120 °C durante 18 h. A mistura foi concentrada em vácuo, tratada com H_2O e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada em $MgSO_4$, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 15% de EtOAc em DCM, para proporcionar o composto título como um sólido branco (602 mg, 63%). LC/MS: R_t =
30 1,68 min, ES^+ 396 (AA padrão).

Etapa d: Tiocarbonato de O-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(1,3-Dioxo-1,3-diidro-2*H*-

isoindol-2-il)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il]O-fenila

Em uma solução agitada de 2-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7-hidróxi-2-(4-metoxifenil) hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (1,26 g, 3,19 mmols) em DCM (150. mL) foram adicionados DMAP (1,17 g, 9,54 mmols) e clorotionoformato de fenila (0,661 mL, 4,78 mmol) sob uma atmosfera de argônio. Depois de 2 h, a mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 5% de EtOAc em DCM, para proporcionar o composto título como um sólido amorfo branco (1,64 g, 97%). LC/MS: R_t = 2,21 min, ES^+ 532 (AA padrão).

Etapa a: 2-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-Metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

Em uma solução de tiocarbonato de *O*-[(4a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-6-(1,3-dioxo-1,3-diidro-2*H*-isoindol-2-il)-2-(4-metoxifenil) hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxin-7-il]O-fenila (56,9 mg, 0,107 mmol) em tolueno (4,00 mL) foi adicionado tris(trimetilsilil)silano (0,0700 mL, 0,227 mmol). Ar (2,00 mL) foi borbulhado através da solução e uma solução de 1,00 M de trietilborano em hexano (0,0320 mL, 0,0320 mmol) foi adicionada, e a reação foi agitada durante 2 h. Mais tris(trimetilsilil)silano (0,0700 mL, 0,227 mmol) e 1,00 M de trietilborano em hexano (0,0300 mL, 0,0300 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada outras 6 h. A mistura foi em seguida concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 20% de EtOAc em DCM, para proporcionar o composto título (16,9 mg, 42%). LC/MS: R_t = 2,03 min, ES^+ 380. (AA padrão).

Etapa b: (4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-Metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-amina

Uma mistura de 2-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxin-6-il]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (390. mg, 1,03 mmol), EtOH (11,3 mL) e hidrazina (0,0362 mL, 1,13 mmol) foi agitada a 90 °C durante 18 h. A mistura resultante foi purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 10 a 50% de MeOH em DCM. LC/MS:

$R_t = 1,08$ min, ES^+ 250. (AA padrão).

Etapa c: 6-Cloro-N-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]pirimidin-4-amina

Um tubo selado que contém (4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-amina (120. mg, 0,481 mmol), 4,6-dicloropirimidina (143 mg, 0,963 mmol), DIPEA (0,0920 mL, 0,528 mmol) e EtOH (30,0 mL) foi aquecido a 110 °C durante 20 h. A mistura resfriada foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 5% de MeOH em DCM (120. mg, 69%). LC/MS: $R_t = 1,74$ min, ES^+ 362 (AA padrão).

Etapa d: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-Cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Uma mistura líquida de 6-cloro-N-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il] pirimidin-4-amina (120. mg, 0,332 mmol) e (S)-(+)-1-aminoindano (0,170 mL, 1,33 mmol) foi aquecida a 180 °C durante 6 h em um tubo selado utilizando MWI. A reação foi purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 15% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título (33,1 mg, 41%). LC/MS: $R_t = 0,90$ min, ES^+ 244 (AA padrão).

Etapa i: (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol

Uma mistura de (1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-2-(hidroximetil)ciclopentanol (33,1 mg, 0,136 mmol), 6-cloro-N-[(4a*S*,6*R*,7a*S*)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxin-6-il]pirimidin-4-amina (81,6 mg, 0,226 mmol), (S)-(+)-1-aminoindano (0,222 mL, 1,73 mmol) e 1-butanol (1,00 mL), foi aquecida a 180 °C durante 6 h em um tubo selado utilizando MWI. A reação foi purificada por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 15% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título (77,8 mg, 63%). LC/MS: $R_t = 1,29$ min, ES^+ 341 (AA padrão).

Etapa j: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-5)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descri-

to no Exemplo 21d-e utilizando (1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2-(hidroximetil)ciclopentanol e THF na etapa d. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,38 - 7,12 (m, 5H), 5,51 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,37 - 4,32 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 7,7, 9,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 1,8, 7,6, 13,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 2H), 1,81 (ddd, J = 4,9, 7,1, 13,8 Hz, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H), 1,44 (s, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES⁺ 420. (AA padrão).

Exemplo 25: Sulfamato de [(1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-11)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24 etapas a-c, seguidas pelas etapas f-g, e finalmente etapas i-j. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ: 7,94 (s, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,32 (dd, J = 7,9, 9,4 Hz, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 3H), 3,89 (dd, J = 3,8, 7,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,87 (ddd, J = 8,0, 8,0, 15,8 Hz, 1H), 2,62 - 2,44 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,32 min, ES⁺ 436 (AA padrão).

Exemplo 26: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-26)

Etapa a: 4,6-Dicloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina

Em uma solução de cloreto cianúrico (631 mg, 3,42 mmols) em THF (2,00 mL) a 0 °C, foram adicionados (S)-(+)-1-aminoindano (0,385 mL, 3,00 mmols) e DIPEA (0,596 mL, 3,42 mmols), e a mistura foi agitada a 0 °C durante 2 h. A reação foi em seguida vertida em H₂O, extraída com DCM, e a camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 20% de EtOAc em hexano, para proporcionar o composto título como um sólido amarelo (738 mg, 87%). LC/MS: R_t = 1,99 min, ES⁺ 281 (FA padrão).

Etapa b: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-({4-Cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

Uma mistura de 4,6-dicloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-

1,3,5-triazin-2-amina (735 mg, 2,61 mmols), cloridrato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (400. mg, 218 mmols), carbonato de potássio (602 mg, 4,36 mmols) e 1,4-dioxano (3,60 mL) em um tubo selado foi aquecida a 150 °C durante 20 mins utilizando MWI. Cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 2 a 7% de MeOH em DCM proporcionou o composto título como um sólido branco (750. mg, 88%). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 392 (FA padrão).

Etapa c: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({4-Cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1b utilizando (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-({4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol. LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 432 (FA padrão).

Etapa d: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol

Em uma solução de [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({4-Cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol (182 mg, 0,421 mmol) em EtOH (2,91 mL), foram adicionados 10% de paládio em carbono (44,8 mg), e a mistura foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 d. A filtração da mistura através de uma almofada de celite, seguida por cromatografia em sílica gel eluindo com 5% de MeOH em DCM proporcionou o composto título como um sólido branco (80,0 mg, 48%). LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 398 (FA padrão).

Etapa e: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1d utilizando [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol e piridina. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ :

8,16 - 7,83 (m, 1H), 7,37 - 7,11 (m, 3H), 5,68 - 5,45 (m, 1H), 4,39 - 4,00 (m, 3H), 3,91 - 3,77 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,92 - 2,75 (m, 1H), 2,61 - 2,48 (m, 1H), 2,40 - 2,20 (m, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 2H), 1,37 - 1,17 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 437 (FA padrão).

5 Exemplo 27: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-(isonicotinoilamino)ciclopentil]metila (Composto I-28)

Etapas a: (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-Diidróxi-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila

Em uma solução de (1*R*,4*S*)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de terc-butila (500. mg, 2,39 mmols) em acetona (20,0 mL), foi adicionada uma solução aquosa a 4% de tetróxido de ósmio em H₂O (0,015 mL, 0,00239 mmol). À mistura resultante, uma solução aquosa de 10,2 M de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina foi adicionada (0,262 mL, 2,67 mmols) gota a gota durante 1 h. Neste momento, uma solução de 0,240 M de bisulfito de sódio aquoso (1,00 mL, 0,240 mmol), foi adicionada, a mistura foi filtrada através de celita e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 20 a 70% de EtOAc em DCM, para proporcionar o composto título (420. mg, 72%). LC/MS: R_t = 0,94 min, ES^+ 244 (FA padrão).

20 Etapas b: (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-bis(Benzoilóxi)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila

Uma solução de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-diidróxi-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butila (2,00 g, 8,22 mmols), piridina (5,00 mL, 61,8 mmols), Et₃N (2,29 mL, 16,4 mmols) e DMAP (100. mg, 0,818 mmol) em DCM (5,00 mL), foi resfriada a 0 °C, e cloreto de benzoila (4,77 mL, 41,1 mmols), foi adicionado gota a gota. A mistura foi permitida aquecer a 23 °C e agitar durante 2 h. A reação foi em seguida diluída com DCM, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (3x), solução de sulfato de cobre (II)(3x) e água (3x). A camada orgânica foi em seguida secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 5 a 40% de EtOAc em hexano, para proporcionar o composto título (2,92 g, 79%).

LC/MS: $R_t = 2,15$ min, ES^+ 452 (FA padrão).

Etapa c: Dibenzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diila

Em uma solução de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-5,6-bis(benzoilóxi)-3-oxo-2-azabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de *terc*-butila (2,09 g, 4,62 mmols) em MeOH (60,0 mL), foi adicionado boroidreto de sódio (700. mg, 18,5 mmol) a 0 °C, e a reação foi permitida aquecer em rt. Depois de 1,5 h, a mistura foi extinguida com solução de 1,00 N de HCl (20,0 mL), e concentrada em vácuo. A camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O (100. mL), secadas em MgSO₄ e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 20 a 60% de EtOAc em hexano, para proporcionar o composto título (1,50 g, 80%). LC/MS: $R_t = 1,95$ min, ES^+ 456 (FA padrão).

Etapa d: Cloridrato de dibenzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diila

Dibenzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diila (1,42 g, 3,11 mmols), foi tratado com uma solução de 4,00 M de HCl em 1,4-dioxano (17,0 mL, 69,3 mmol), e a reação foi agitada durante 35 min. A mistura reacional foi concentrada em vácuo e Et₂O foi adicionado para precipitar o produto que foi lavado com Et₂O, para proporcionar o composto título como um sólido branco (1,05 g, 90%). LC/MS: $R_t = 1,06$ min, ES^+ 356 (FA padrão).

Etapa e: Dibenzoato de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(isonicotinoilamino)ciclopentano-1,2-diila

Uma solução de cloridrato de dibenzoato de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diila (150. mg, 0,380 mmol) em DCM (10,0 mL) a 0 °C foi tratada com Et₃N (0,170 mL, 1,22 mmol) e agitada durante 20 min. Cloreto de isonicotinoila (88,0 mg, 0,490 mmol), foi em seguida adicionado, e a mistura foi agitada durante 2h. A reação foi tratada com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (50 mL) e extraída com DCM (2 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de

sódio, filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título (100. mg, 60%). LC/MS: R_t = 1,49 min, ES^+ 461 (FA padrão).

5 Etapa f: Dibenzoato de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[[*(aminossulfonil)óxi*]metil]-5-(isonicotinoilamino)ciclopentano-1,2-diila

Em uma solução de dibenzoato de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-(isonicotinoilamino)ciclopentano-1,2-diila (160. mg, 0,350 mmol) em ACN (10,0 mL) a 0 °C, foi adicionado DBU (0,0600 mL, 0,401 mmol), e a mistura foi agitada durante 15 min. Uma solução de 1,40 M de clorossulfonamida recentemente preparada (0,500 mL, 0,700 mmol, como preparado no Exemplo 1d), foi em seguida adicionada gota a gota por meio de seringa, e a mistura foi agitada durante 2,5 h a 0 °C, antes de ser permitida aquecer em rt. A mistura foi concentrada em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título (50,0 mg, 27%). LC/MS: R_t = 1,57 min, ES^+ 540. (FA padrão).

15 Etapa g: Sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-(isonicotinoilamino)ciclopentil]metila (Composto I-28)

20 Uma solução de dibenzoato de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[[*(aminossulfonil)óxi*]metil]-5-(isonicotinoilamino)ciclopentano-1,2-diila (61,1 mg, 0,113 mmol) em uma solução de 7,00 M de amônia em MeOH (1,50 mL, 10,5 mmols), foi agitada durante 2 dias. A mistura reacional foi em seguida concentrada em vácuo e purificada por meio de HPLC preparativa de C18 de fase reversa eluindo de com um gradiente de 5 a 70% de 0,1% de FA/95% de ACN/5% de H₂O em 0,1% de FA/99% de H₂O/1% de ACN durante 16 min, para proporcionar o composto título (15,0 mg, 40%). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 8,67 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 4,34 - 4,32 (m, 1H), 4,19 - 4,17 (m, 2H), 3,93 - 3,92 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,43 - 1,38 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,76 min, ES^+ 332 (FA padrão).

30 Exemplo 28: Sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[(piridin-2-ilcarbonil)amino]ciclopentil}metila (Composto I-23)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 27a-e utilizando cloreto de piridina-2-carbonila na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,62 (s, 1H), 8,09 - 8,06 (m, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 4,34 - 4,32 (m, 1H), 4,19 - 4,18 (m, 2H), 3,95 - 3,93 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,38 - 2,35 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,23 min, ES^+ 332 (FA padrão).

Exemplo 29: Sulfamato de $\{(1R,2R,3S,4R)\text{-}2,3\text{-diidróxi-4-}[(\text{piridin-3-ilcarbonil})\text{amino}] \text{ciclopentil}\}$ metila (Composto I-16)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 27a-e utilizando cloreto de nicotinoila na etapa c. ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,97 (s, 1H), 8,67 - 8,66 (m, 1H), 8,26 - 8,23 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 4,35 - 4,11 (m, 3H), 3,95 - 3,92 (m, 2H), 2,36 - 2,34 (m, 2H), 1,43 - 1,38 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 0,83 min, ES^+ 332 (FA padrão).

Os seguintes compostos adicionais foram da mesma forma preparados.

Exemplo 30: Sulfamato de $[(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}(\{6\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-diidro-1H-inden-1-ilamino}] \text{pirimidin-4-il}\} \text{óxi})\text{-}2\text{-hidroxiciclopentil}] \text{metila}$ (Composto I-31)

O composto título foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 34 utilizando (S)-2-aminoindano. O composto título foi preparado como uma mistura 4:1 do composto desejado e sulfamato de $(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}(\{6\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-diidro-1H-inden-1-ilamino}] \text{pirimidin-4-il}\} \text{óxi})\text{-}2\text{-}(\text{hidroximetil}) \text{ciclopentila}$. Dados analíticos para sulfamato de $[(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}(\{6\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-diidro-1H-inden-1-ilamino}] \text{pirimidin-4-il}\} \text{óxi})\text{-}2\text{-hidroxiciclopentil}] \text{metila}$: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,13 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 5,33 - 5,31 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 7,5, 9,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,47 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,13 - 1,79 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 422 (FA padrão). Dados analíticos para sulfamato de $(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}(\{6\text{-}[(1S)\text{-}2,3\text{-diidro-1H-inden-1-ilamino}] \text{pirimidin-4-il}\} \text{óxi})\text{-}2\text{-}(\text{hidroximetil}) \text{ciclopentila}$: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,13 (s, 1H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 5,85 (s, 1H), 5,33 - 5,31 (m, 1H), 5,14 - 5,07 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,78 (dd, J = 7,1, 11,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 7,0, 11,1 Hz, 1H),

3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,61 - 2,47 (m, 2H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,13 - 1,80 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 422 (FA padrão).

Exemplo 31: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-metilpirimidin-4-il}óxi)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-32)

O composto título foi preparado de uma maneira similar ao Exemplo 34 utilizando (S)-2-aminoindano e 4,6-dicloro-5-metilpirimidina. 1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ : 8,10 (s, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 4H), 5,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,59 - 5,49 (m, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,2, 9,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,93 - 2,79 (m, 1H), 2,65 - 2,46 (m, 2H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 2,18 - 2,13 (m, 3H), 2,13 - 1,90 (m, 2H), 1,89 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 435 (FA padrão).

Exemplo 32: Sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-33)

O composto título foi preparado de acordo com Exemplo 85. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,34 (s, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 4H), 6,41 (bs, 1H), 5,65 - 5,48 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (dd, J = 4,1, 4,1 Hz, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,38 min, ES^+ 419 (AA padrão).

Exemplo 33: Sulfamato de ((1*S*,3*S*)-3-{{8-(1-naftil)-9*H*-purin-6-il}óxi}ciclopentil)metila (Composto I-152)

Etapas: 6-cloro-8-(1-naftil)-9*H*-purina

Uma mistura de 6-cloro-4,5-diaminopirimidina (519 mg, 0,00359 mol) e ácido 1-naftalenocarboxílico (618 mg, 0,00359 mol) em cloreto de fosforila (2,0 mL, 0,021 mol), foi aquecida a 110 °C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 5,5 horas. A reação foi resfriada, e o resíduo foi lavado várias vezes com éter. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e $NaHCO_3$ aquoso. As camadas foram separadas, e o aquoso foi extraído com EtOAc (1x) e CH_2Cl_2 (1x). Os orgânicos combinados foram lavados com $NaHCO_3$ aquoso saturado, salmoura, secados (Na_2SO_4), filtrados e coletados em vácuo para obter 810 mg (80%) de um sólido laranja. LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 261 (FA pa-

drão).

Etapa b: 6-cloro-8-(1-naftil)-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

Em uma solução de 6-cloro-8-(1-naftil)-9H-purina (810 mg, 0,0029 mol) em THF (32,4 mL, 0,399 mol), foi adicionado p-
 5 toluenossulfonato de piridínio (70 mg, 0,0003 mol) e diidropirano (11,0 mL, 0,121 mol), e a mistura foi aquecida a 60 °C durante a noite. A reação foi resfriada, extinguida por adição de NaHCO₃ aquoso saturado, e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo escuro foi purificado por
 10 cromatografia *flash* (10 a 40% de EtOAc/hexanos) para obter 534,5 (51%) mg de um sólido amarelo claro. LC/MS: R_t = 2,03 min, ES⁺ 365 (FA padrão).

Etapa c: (1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentanol

Em uma solução de (1S,3S)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metila (472,3 mg, 0,003276 mol) em THF (13,2 mL) a 0 °C, foi adicionado
 15 LiAlH₄ (145 mg, 0,00382 mol)(WARNING: SIGNIFICANT GAS EVOLUTION). A mistura foi agitada durante 1 hora a 0 °C, em seguida extinguida a 0 °C por adição gota a gota de água (145 µL, 0,00805 mol), 15% de NaOH aquoso (145 µL) de água e (435 µL). A suspensão cinza resultante foi agitada vigorosamente durante a noite. A suspensão quase branca resultante foi fil-
 20 trada através de celita e enxaguada com THF e MeOH. Os orgânicos combinados foram concentrados para obter 454,3 mg (>99%) um sólido quase amarelo. O material foi levado adiante sem outra purificação.

Etapa d: (1S,3S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentanol

Em uma solução de (1S,3S)-3-(hidroximetil)ciclopentanol (453,0
 25 mg, 0,003276 mol) e 1H-imidazol (669 mg, 0,00983 mol) em DMF (35,8 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (494 mg, 0,00328 mol). A mistura foi agitada durante 1,25 hora, em seguida cloreto de terc-butildimetilsilila (49 mg, 0,00033 mol), foi adicionado. Depois de uma hora adicional de agitação, a reação foi extingui-
 30 da com água, extraída com acetato de etila (3x), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi filtrado através de um tampão de sílica com 30% de EtOAc/hexanos para obter 234,1 mg (31%) do composto

título.

Etapa e: 6-(((1S,3S)-3-(([[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentil]óxi)-8-(1-naftil)-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina

Em uma solução de (1S,3S)-3-(([[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentanol (111,0 mg, 0,0004817 mol)(azeotropada com tolueno) em DMF (3,6 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado hidreto de sódio (24,1 mg, 0,000602 mol). A mistura foi agitada durante 15 min. A esta solução fria foi adicionada uma solução de 6-cloro-8-(1-naftil)-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (163 mg, 0,000401 mol) em DMF (1,8 mL). O frasco foi enxaguado com DMF (1,0 mL)) e isto foi adicionado também à reação. A mistura resultante foi agitada durante 20 h. A mistura reacional foi extinguida com água, e a mistura foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e coletadas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10 a 40% de EtOAc/hexanos) para obter 156,9 mg (70%) do composto título como um sólido branco.

Etapa f: ((1S,3S)-3-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]óxi]ciclopentil)metanol

Em uma solução agitada de 6-(((1S,3S)-3-(([[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentil]óxi)-8-(1-naftil)-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (156,9 mg, 0,0002808 mol) em THF (3,8 mL), foram adicionados água (3,8 mL) e AcOH (7,6 mL), e a mistura reacional foi agitada durante 7 horas. A mistura reacional foi extinguida pela adição lenta de NaHCO₃ saturado, e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) para obter 85,7 mg (85%) do composto título como um sólido branco. LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 361 (FA padrão).

Etapa g: sulfamato de ((1S,3S)-3-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]óxi]ciclopentil)metila (Composto I-152)

Em uma solução de ((1S,3S)-3-[[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]óxi]ciclopentil)metanol (66,1 mg, 0,000183 mol) em DMA (8,12 mL) a 0 °C, foi adicionada clorossulfonamida (106 mg, 0,000917 mol) em CH₃CN (2,0

mL). A reação foi agitada a 0 °C durante 10 mins, em seguida 23 °C durante 3 horas. A reação foi extinguida com água e extraída com EtOAc (3x). Os orgânicos combinados foram lavados com água (2x), secados (Na₂SO₄), filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 6% de MeOH/CH₂Cl₂) para obter 56,3 mg (70%) do composto título como um sólido branco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,52 - 8,48 (m, 2H), 8,10 - 8,07 (m, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 5,89 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 2H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 1H) ppm.

LC/MS: R_t = 1,38 min, ES⁺ 442 (FA padrão).

Exemplo 34: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-115)

Etapa a: 4-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-cloropirimidina

Em uma suspensão de hidreto de sódio (75,6 mg, 0,00189 mol) em THF (2 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentanol (0,60 g, 0,0017 mol) em 1,5 mL de THF gota a gota a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 min. À isto foi a seguir adicionado 4,6-dicloro-pirimidina (0,225 g, 0,00151 mol) em 2 mL de THF a 0 °C. A suspensão foi agitada a 0 °C durante 2 h. A reação foi extinguida com 9 mL de NH₄Cl aquoso saturado e extraída com t-BuOMe (3x). As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secadas em MgSO₄ anidro e em seguida concentradas para produzir 0,804 g de um óleo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de EtOAc/hexanos) para produzir 0,63 g (80%) do composto título.

Etapa b: 6-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina

Uma mistura de 4-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-cloropirimidina (260,0 mg,

0,0005494 mol), (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina (0,359 g, 0,00220 mol) e trietilamina (115 μ L, 0,000824 mol) em 1-butanol (0,97 mL, 0,011 mol) foi submetida à irradiação de microondas (300 watts, 200 °C) durante 30 minutos. A mistura marrom escura resultante foi filtrada e concentrada. O resíduo
 5 foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para produzir 0,26 g (79%) do composto título. LC/MS: R_t = 3,42 min, ES⁺ 600 (AA padrão).

Etapa c: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il]óxi]ciclopentil}metanol

10 Uma solução de 6-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil]ciclopentil]óxi]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina (0,32 g, 0,00053 mol) em THF (2,88 mL), água (2,88 mL), e ácido acético (8,64 mL), foi agitada durante 3 dias. A reação foi concentrada e azeotropada 2x com tolueno. O resíduo foi purificado
 15 por cromatografia *flash* (30 a 80% de EtOAc/hexanos) para produzir 0,20 g (77%) do composto título. LC/MS: R_t = 1,59 min, ES⁺ 486 (FA padrão).

Etapa d: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il]óxi]ciclopentil}metila

20 O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 etapa d. LC/MS: R_t = 2,16 min, ES⁺ 565 (FA padrão).

Etapa e: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il]óxi]ciclopentil}metila (Composto I-115)

25 Em uma solução de sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il]óxi]ciclopentil}metila (0,239 g, 0,000423 mol) em piridina (3,44 mL) e THF (3,44 mL), foi adicionado hidrofluoreto de piridina (0,953 mL, 0,0106 mol) gota a gota. Depois de agitar a reação durante 2 horas,
 30 uma quantidade adicional de hidrofluoreto de piridina (0,50 mL, 0,0055 mol), foi adicionada. Depois de 2,75 horas, a reação foi extinguida por adição gota a gota lenta de NaHCO₃ aquoso saturado e extraída com EtOAc (4x). As

fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/ CH_2Cl_2) e em seguida por cromatografia de placa (preparativa (EtOAc) para obter 100 mg (52%) do composto título. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,15 (s, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,34 (bs, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, $J = 7,5, 9,7$ Hz), 4,24 - 4,20 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, $J = 7,3, 9,8$ Hz), 3,35 (s, 3H), 3,13 - 3,00 (m, 3H), 2,57 - 2,48 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H) 2,12 - 1,93 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,33$ min, ES^+ 451 (FA padrão).

Exemplo 35: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(4-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metila (Composto I-125)

Etapas a: (1S,3S,4S)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentanol

Uma suspensão de (1R,4S)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopent-2-en-1-ol (7,54 g, 0,0225 mol) (Ruediger, E; Martel, A; Meanwell, N; Solomon, C; Turmel, B., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 739-742), carbonato de sódio (5,7 g, 0,054 mol) e 10% de Pd/C (2 g, 0,002 mol) em EtOAc (90 mL), foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante três horas. O frasco reacional foi purgado com nitrogênio, e a mistura foi filtrada através de celita com EtOAc. O filtrado foi concentrado para obter 7,16 g (76%) do composto título como uma mistura 4:1 de diastereômeros (desejado:indesejado).

Etapas b: metanossulfonato de (1S,3S,4S)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentila

Em uma solução agitada de (1S,3S,4S)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentanol (2,04 g, 0,00606 mol) em CH_2Cl_2 (96 mL), foi adicionada piridina (2,4 mL, 0,030 mol), DMAP (100 mg, 0,001 mol) e cloreto de metanossulfonila (700 μL , 0,0091 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 23°C durante 45 minutos, em seguida aquecida a 40°C durante 3 horas. À reação, foram adicionados DMAP (100 mg, 0,001 mol) e cloreto de metanossulfonila (700 μL , 0,0091 mol). Depois de agitar durante 40 min, a reação foi resfriada, em seguida concentrada em

vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para obter 1,39 g (55%) do composto título como um diastereômero (diastereômero indesejado separado da etapa a).

Etapa c: ((1S,2S,4R)-4-azido-2-[(benzilóxi)metil]ciclopentil)óxi)(terc-butil)dimetilsilano

Em uma solução de (1S,3S,4S)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentanol (138,9 mg, 0,0004127 mol) e PPh₃ (118 mg, 0,000451 mol) em THF (2,7 mL) a 0 °C foi adicionado DEAD lentamente (71,1 µL, 0,000451 mol). A reação foi agitada durante 5 minutos, em seguida azida difenilfosfônica (97,4 µL, 0,000452 mol) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada durante uma hora. A reação foi dividida com água e EtOAc. As camadas foram separadas, e o aquoso extraído com EtOAc (2x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (1x), secados (Na₂SO₄), filtrados e coletados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de EtOAc/hexanos) para obter 93,5 mg (63%) do composto título.

Etapa d: (1R,3S,4S)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentanamina

Uma suspensão de ((1S,2S,4R)-4-azido-2-[(benzilóxi)metil]ciclopentil)óxi)(terc-butil)dimetilsilano (2,20 g, 0,00608 mol) e 10% de Pd/C (0,16 g, 0,00015 mol) em EtOAc (23,9 mL), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação foi purgada com nitrogênio, e a mistura filtrada através de celita com EtOAc. O filtrado foi concentrado para obter 2,01 g (98%) do composto título.

Etapa e: 4,6-dicloro-N-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina

Em uma solução de (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina (242,8 mg, 0,001488 mol) em THF (1 mL), foi adicionado cloreto cianúrico (313 mg, 0,00170 mol) a 0 °C, seguido por DIPEA (300 µL, 0,002 mol) e a reação foi agitada a 0°C durante 1,5 horas. A reação foi vertida em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de EtOAc/hexanos)

para obter 229,1 mg (49%) do composto título. LC/MS: R_t = 2,03 min, ES^+ 311 (FA padrão).

Etapas f: *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentil)-6-cloro-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazina-

5 2,4-diamina

Em uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentanamina (486,5 mg, 0,001450 mol) e trietilamina (0,55 mL, 0,0040 mol) em THF (2,1 mL), foi adicionado 4,6-dicloro-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina (410 mg, 0,0013 mol), e a mistura foi agitada durante 2 horas. A reação foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 25% de EtOAc/hexanos) para obter 250 mg (31%) do composto título. LC/MS: R_t = 2,96 min, ES^+ 610 (FA padrão).

Etapas g: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(4-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metanol

Uma suspensão de *N*-((1*R*,3*S*,4*S*)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentil)-6-cloro-*N'*-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina (250 mg, 0,00041 mol) e 10% de Pd/C (44 mg, 0,000041 mol) em metanol (1,61 mL), foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 dias. A reação foi purgada com nitrogênio e filtrada através de celita com EtOAc. O filtrado foi concentrado para obter um óleo amarelo. O óleo foi apreendido em CH_2Cl_2 e $NaHCO_3$ saturado. As camadas foram separadas, e o aquoso foi extraído com CH_2Cl_2 (1x). Os orgânicos combinados foram secados em Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/ CH_2Cl_2) para obter 114 mg (57%) do composto título. LC/MS: R_t = 1,68 min, ES^+ 486 (FA padrão).

Etapas h: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(4-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il]amino]ciclopentil}metila

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34 etapas d-e. 1H NMR (composto existe como uma mistura ~1:1 de rotâmeros por 1H NMR)(CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,03 e 7,92 [(d, J = 4,6

Hz e s), 1H], 7,25 - 7,15 (m, 4H), 5,69 e 5,57 [(d, J = 5,1 Hz e m), 1H], 4,67 - 4,54 (m, 1H), 4,31 - 4,19 (m, 3H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 4,13 - 2,98 (m, 2H), 2,53 - 2,43 (m, 1H), 2,19 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 451 (FA padrão).

- 5 Exemplo 36: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({4-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-153)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 35. 1H NMR (composto existe como uma mistura ~1:1 de rotâmeros por 1H NMR)(CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,03 - 8,00 e 7,91 [(m e s), 1H], 7,26 - 7,14 (m, 4H), 5,66 - 5,50 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 4,12 - 4,08 (m, 1H), 3,04 - 2,99 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,61 - 2,44 (m, 2H), 2,22 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,71 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,07 min, ES^+ 421 (FA padrão).

- 15 Exemplo 37: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({6-[(1S)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-ilamino]pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil]metila (Composto I-40)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34, etapas a-c (utilizando (S)-(+)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftilamina na etapa b) e Exemplo 65, etapa d para obter o composto título. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,12 (s, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 5,30 (bs, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,17 - 4,13 (m, 1H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 1,79 (m, 8H) ppm. LC/MS: R_t = 6,66 min, ES^+ 435 (FA longo).

- 20 Exemplo 38: sulfamato de (((1S,2S,4R)-4-{{6-(1,3-diidro-2H-isoindol-2-il)pirimidin-4-il}óxi}-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-120)

25 O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34, etapas a-c (utilizando isoindolina na etapa b) e Exemplo 65, etapa d para obter o composto título. 1H NMR (D_6 -DMSO, 300 MHz) δ : 8,27 (s, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 5,47 (bs, 1H), 4,81 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 4,74 (bs, 4H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 2,38 (bs, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,01 - 1,77 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 6,40 min, ES^+ 407 (FA longo).

- 30 Exemplo 39: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{6-(3,4-diidroisoquinolin-2(1H)-

il)pirimidin-4-il]óxi}-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-61)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34, etapas a-c (utilizando tetraidroisoquinolina na etapa b) e Exemplo 65, etapa d para obter o composto título. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,17 (s, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 1H), 3,78 - 3,75 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,90 - 2,87 (m, 2H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 7,05 min, ES^+ 421 (FA longo).

Exemplo 40: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(pirimidin-4-ilóxi)ciclopentil]metila (Composto I-97)

Etapa a: 4-{[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}pirimidina

Uma suspensão de 4-{[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-cloropirimidina (115,5 mg, 0,0002441 mol), carbonato de sódio (62 mg, 0,00058 mol) e 10% de Pd/C (26 mg, 0,000024 mol) em metanol (1,1 mL), foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 dias. A reação foi purgada com nitrogênio e filtrada através de celita com EtOAc. O filtrado foi concentrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para obter 80 mg (70%) do composto título.

Etapa b: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-(pirimidin-4-ilóxi)ciclopentil]metila

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34, etapa b e Exemplo 65, etapa d para obter o composto título. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,70 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1, 6,1 Hz, 1H), 5,66 - 5,61 (m, 1H), 4,41 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz), 4,16 (dd, J = 7,2, 9,7 Hz), 2,58 - 2,48 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 2,00 - 1,94 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 4,08 min, ES^+ 290 (FA longo).

Exemplo 41: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-{[6-[(4-clorobenzil)óxi]pirimidin-4-il]óxi}-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-89)

Etapa a: 4-{[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-4-(1,1,2,2-tetra-

metilpropóxi)ciclopentil]óxi}-6-[(4-clorobenzil)óxi]pirimidina

Em uma solução de 4-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([*terc*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]óxi}-6-cloropirimidina (0,205 g, 0,000433 mol) e álcool 4-clorobenzílico (0,130 g, 0,000910 mol) em DMF (1 mL) sob a atmosfera de nitrogênio, foi adicionado hidreto de sódio (36,4 mg, 0,000910 mol) (60% em óleo). A reação foi agitada durante 3,5 horas. A reação foi extinguida com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 7% de EtOAc/hexanos) para obter 98 mg (40%) do composto título.

Etapa b: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({6-[(4-clorobenzil)óxi]pirimidin-4-il}óxi)-2-hidroxiciclopentil]metila

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34, etapa b e Exemplo 65, etapa d (seguido por remoção de TBAF do grupo silila secundário) para obter o composto título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 6,82 (s, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 4H), 4,62 (s, 1H), 3,98 - 3,95 (bs, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 2H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 1,04-0,91 (m, 1H), 0,79-0,72 (m, 1H), 0,63-0,37 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 8,62 min, ES⁺ 430 (FA longo).

Exemplo 42: N-[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil]metil)sulfamida (Composto I-82)

Etapa a: (aminossulfonil){[(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil]metil}carbamato de *terc*-butila

Em uma solução de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil]metanol (105,3 mg, 0,0002168 mol), *N*-Boc-sulfonamida (58,9 mg, 0,000300 mol) e trifenilfosfina (85,3 mg, 0,000325 mol) em EtOAc (4,15 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado azodicarboxilato de dietila (51,9 μL, 0,000330 mol). A mistura foi agitada durante quatro horas. O solvente foi removido, e o resíduo laranja foi purificado por cromatografia *flash* (10 a 50% de EtOAc/hexanos) para obter 135,2 mg (94%) do composto título.

Etapa b: (aminossulfonil)({(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metil)carbamato de terc-butila

Em uma solução de (aminossulfonil)({(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metil)carbamato de terc-butila (331,5 mg, 0,0004094 mol) em THF (1,84 mL, 0,0228 mol) e piridina (1,84 mL) a 0 °C foi adicionado hidrofluoreto de piridina (0,25 mL, 0,0028 mol) gota a gota. A mistura foi permitida lentamente aquecer a 23 °C e agitada durante 19 horas. À reação foi adicionado hidrofluoreto de piridina (0,25 mL, 0,0028 mol), e a mistura foi agitada um adicional de 6 horas. A reação foi extinguida pela adição gota a gota de NaHCO₃ aquoso saturado. A mistura foi dividida com NaHCO₃ aquoso saturado adicional e EtOAc, separada, e o aquoso foi extraído com EtOAc (2x) e CH₂Cl₂ (2x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados em Na₂SO₄, filtrados e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (30 a 70% de EtOAc/hexanos) para coletar 34,5 mg (15%) do composto título. LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 550 (FA padrão).

Etapa c: N-({(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metil)sulfamida

Em uma solução de (aminossulfonil)({(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metil)carbamato de terc-butila (34,5 mg, 0,0000628 mol) em CH₂Cl₂ (1,4 mL), foi adicionado ácido trifluoroacético (0,70 mL, 0,0091 mol), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A mistura foi diluída com tolueno e evaporada até a secura. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para obter 23,8 mg (84%) do composto título como um resíduo branco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,15 (s, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,57 (bs, 1H), 5,29 (bs, 1H), 4,38 - 4,35 (m, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 3H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 1H), 2,10 - 1,94 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 450 (FA padrão).

Exemplo 43: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil]metila (Composto I-45)

Etapa a: 4-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina

Em uma solução de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (0,90 g, 0,0055 mol) em DMF (3,50 mL) e tolueno (1,5 mL) a 0 °C foi adicionado (*S*)-(+)-1-aminoindano (0,64 mL, 0,0050 mol) seguido por DIPEA (0,991 mL, 0,00569 mol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min. A reação foi vertida em água e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi secada em MgSO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 0,69 g (53%) do composto título.

Etapa b: *N*-[(3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-*N'*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazina-2,4-diamina

Uma mistura de (3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-amina (141,8 mg, 0,0004703 mol), 4-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazin-2-amina (127,1 mg, 0,0004876 mol) e carbonato de potássio (0,130 g, 0,000940 mol) em 1,4-dioxano (0,77 mL), foi submetida a irradiação de microondas (300 watts, 160 °C) durante 30 minutos. A mistura foi filtrada com CH₂Cl₂ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10 a 100% de EtOAc/hexanos) para obter 60 mg (24%) do composto título. LC/MS: R_t = 2,03 min, ES⁺ 279 (FA padrão).

Etapa c: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol

Em uma solução de *N*-[(3*aS*,4*R*,6*S*,6*aR*)-6-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil]-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]-*N'*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metil-1,3,5-triazina-2,4-diamina (0,23 g, 0,00044 mol) em THF (1 mL), foi adicionado 1,00 M de TBAF em THF (1,31 mL). A reação

foi agitada durante 30 minutos. A solução foi concentrada, e o resíduo purificado por cromatografia *flash* (0 a 4% de MeOH/EtOAc) para proporcionar 210 mg (>99%) do composto título. LC/MS: $R_t = 1,24$ min, ES^+ 412 (FA padrão).

5 Etapa d: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-6-metil-1,3,5-triazin-2-il}amino)-2,3-diidrox ciclopentil]metila

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 65, etapa d. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,29 - 7,16 (m, 4H), 5,65 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,35 (dd, $J = 7,7, 14,9$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,08 - 1,90 (m, 1H), 1,39 - 1,28 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,13$ min, ES^+ 451 (FA padrão).

10 Exemplo 44: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-47)

15 Etapa a: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-cloropirimidin-4-amina

Em uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentanamina (0,400 g, 1,11 mmol) em EtOH (3,0 mL), foram adicionados 4,6-dicloro-pirimidina (0,199 g, 1,33 mmol) e Et_3N (0,310 mL, 2,22 mmol). A reação foi aquecida a 140 °C durante 1 h em um tubo selado utilizando irradiação de microondas, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 e purificado por cromatografia *flash* (CH_2Cl_2) para proporcionar o composto título (0,300 g, 57%).

25 Etapa b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-*N*-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]pirimidina-4,6-diamina

30 Uma mistura de *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-cloropirimidin-4-amina (0,114 g, 2,42 mmols), (1*R*,2*S*)-2-metoxiindan-1-amina (0,170 g, 1,04 mmol) e Na_2CO_3 (0,10 g, 0,97 mmol), foi aquecida a 180 °C durante 2 h em um tubo selado, utilizando um banho de óleo. A reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi

concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (50 a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título como uma espuma bege (0,066 g, 46%). LC/MS: $R_t = 2,20$ min, ES^+ 599 (Ácido Fórmico).

5 Etapa c: $\{(1R,2R,4S)-2-\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}-4-[(6-\{(1S,2R)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il\}amino\}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil\}metanol$

Em uma solução de $N-[(1R,3S,4S)-3-\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]-N'-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]pirimidina-4,6-diamina$ (0,188 g, 0,314 mmol) em THF (1,70 mL) e H_2O (1,70 mL), foi adicionado AcOH (5,08 mL). A solução foi agitada durante a noite, em seguida concentrada em vácuo e purificada por cromatografia *flash* (0 a 5% de MeOH/EtOAc) para obter o composto título (0,112 g, 74%). LC/MS: $R_t = 1,46$ min, ES^+ 485 (Ácido Fórmico).

10 Etapa d: sulfamato de $\{(1R,2R,4S)-2-hidróxi-4-[(6-\{(1S,2R)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il\}amino\}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil\}metila$ (Composto I-47)

Uma solução de $\{(1R,2R,4S)-2-\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}-4-[(6-\{(1S,2R)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il\}amino\}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil\}metanol$ (0,112 g, 0,231 mmol) (azetropada com tolueno) e piridina (0,0374 mL, 0,462 mmol) em acetonitrilo anidro (2,3 mL), foi resfriada a 0 °C. Uma solução de 2 N de clorossulfonamida em acetonitrilo (0,116 mL), foi adicionada gota a gota, e a reação foi agitada durante 3 h. Solução de 2 N adicional de clorossulfonamida em acetonitrilo (0,026 mL) e piridina (0,0041 g, 0,052 mol), foi adicionada, e a reação foi agitada durante 1 h, em seguida extinguida com metanol. A solução foi concentrada em vácuo e purificada por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/DCM) para proporcionar o composto título como um sólido branco (0,059 g, 57%). 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,26 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,26 - 7,16 (m, 3H); 5,70 (s, 1H); 5,47 - 5,33 (bs, 1H); 4,35 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H); 4,31 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,28 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,25 - 4,21 (m, 1H); 4,15 - 4,11 (dd, $J = 7,3$ Hz; $J = 2,5$ Hz, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,16 - 3,00 (m, 2H); 2,54 - 2,45 (m, 1H); 2,26 - 2,19 (m, 1H); 2,10 - 1,98 (m, 1H); 1,87 - 1,78 (m, 1H); 1,77 - 1,69 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 1,11$ min, ES^+ 450 (FA padrão).

Exemplo 45: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-124)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34 etapas a-e utilizando (1*S*)-3,3-dimetilindan-1-amina na etapa b para obter o composto título. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,14 (s, 1H); 7,28 - 7,15 (m, 4H); 5,83 (s, 1H); 5,59 (bs, 1H); 5,31 (bs, 1H); 4,39 (dt, J = 5,0 Hz; J = 2,0 Hz, 1H); 4,32 (dd, J = 7,3 Hz; J = 2,5 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 7,3 Hz; J = 2,5 Hz, 1H); 2,57 - 2,47 (m, 1H); 2,46 - 2,39 (m, 1H); 2,31 - 2,24 (m, 1H); 2,12 - 1,90 (m, 3H); 1,82 - 1,75 (m, 1H); 1,39 (s, 3H); 1,25 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 449 (FA padrão).

Exemplo 46: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-134)

Etapa a: 4,6-dicloro-*N*-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina

Em uma solução de (1*S*)-3,3-dimetilindan-1-amina (0,67 g, 4,2 mmols) em THF (3 mL) resfriado a 0 °C, foi adicionado cloreto cianúrico (0,874 g, 4,74 mmols) resultando em um sólido branco. DIPEA (0,724 mL, 4,16 mmols), foi adicionado, e a mistura amarela foi agitada durante 1,5 hora. A reação foi extinguida com H₂O e extraída com DCM (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e coletadas em vácuo para produzir um óleo amarelo pálido. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,771 g, 60%) como um sólido branco. LC/MS: R_t = 2,20 min, ES⁺ 310 (FA padrão).

Etapa b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-cloro-*N'*-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina

Em uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentanamina (0,200 g, 0,556 mmol), TEA (0,21 mL, 1,50 mmol) em THF (0,80 mL), foi adicionado 4,6-dicloro-*N*-

[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazin-2-amina (0,160 g, 0,500 mol). A reação foi agitada durante 3,5 h, em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (10% de EtO-Ac/hexanos) seguido por DCM. A faixa pertinente foi cortada e lavada utilizando acetona, filtrada e concentrada em vácuo, para proporcionar o composto título (0,228 g, 71%). LC/MS: R_t = 2,77 min, ES^+ 633 (FA padrão).

Etapa c: {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(4-cloro-6-[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 etapa c utilizando *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-cloro-*N'*-(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-1,3,5-triazina-2,4-diamina. LC/MS: R_t = 2,20 min, ES^+ 518, 520 (FA padrão).

Etapa d: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-Butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metanol

Em uma solução de {(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(4-cloro-6-[(1*R*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil}metanol (0,083 g, 0,16 mmol) em EtOH (1,11 mL), foi adicionado Pd (10% em carbono) (0,0170 g, 0,0160 mmol), e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 d. A reação foi purgada com nitrogênio durante 30 minutos, em seguida Pd(OH)₂ (20% em peso seco de carbono) (0,022 g, 0,016 mmol), foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 4 h sob uma atmosfera de hidrogênio. Filtração da mistura através de uma almofada de celite, seguida por cromatografia *flash* (50-100% de EtO-Ac/hexanos) proporcionou o composto título (0,027 g, 35%). LC/MS: R_t = 1,81 min, ES^+ 484 (FA padrão).

Etapa e: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino)-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-134)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 etapa d utilizando {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-

butil(dimetil)silil]óxi}-4-[(4-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil]metanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,17 - 7,81 (m, 1H); 7,27 - 7,15 (m, 4H); 5,71 - 5,57 (m, 1H); 4,65 - 4,49 (m, 1H); 4,36 - 4,23 (m, 2H); 4,20 - 4,00 (m, 1H); 2,53 - 2,33 (m, 2H); 2,25 - 2,10 (m, 1H); 2,06 - 1,68 (m, 4H); 1,39 (s, 3H); 1,24 (s, 3H). LC/MS: R_t = 1,90 min ES⁺ 449 (FA padrão).

Exemplo 47: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidroxi-4-[(4-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]ciclopentil]metila (Composto I-55)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 (etapa e) utilizando {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(4-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il]metanol (preparado como no Exemplo 26). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,10 - 7,95 (m, 1H); 7,30 - 7,14 (m, 4H); 5,72 - 5,56 (m, 1H); 4,36 - 4,08 (m, 4H); 3,95 - 3,78 (m, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,15 - 2,93 (m, 2H); 2,42 - 2,17 (m, 2H); 1,37 - 1,78 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,07 min ES⁺ 467 (FA padrão).

Exemplo 48: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidroxi-4-[[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]metila (Composto I-108)

Etapa a: (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

Em uma solução de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-amino-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol•HCl (1,00 g, 5,44 mmols) e 2-amino-4,6-dicloropirimidina (0,982 g, 5,99 mmols) em álcool isopropílico (8 mL), foi adicionado Et₃N (1,90 mL, 13,6 mmols). A reação foi aquecida a 90 °C durante 1 h em um banho de óleo, em seguida resfriada, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e purificado por cromatografia *flash* (20 a 50% de MeOH / CH₂Cl₂) para proporcionar o composto título como um sólido quase branco (2,025 g, >99%). LC/MS: R_t = 0,81 min ES⁺ 260 (FA padrão).

Etapa b: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]ciclopentano-1,2-diol

Em uma solução de (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol (1,880 g, 7,239 mmols) em ácido hidrídico (23,9 mL), foi adicionado iodeto de sódio (5,42 g, 36,2 mmols). A mistura aquecida a 70 °C durante 10 min, em seguida concentrada e azeotropada utilizando tolueno (3x). O resíduo foi dissolvido em acetona e NaHCO₃ foi adicionado. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi concentrado em vácuo, para obter o composto título (24 g, >99%). LC/MS: R_t = 0,76 min ES⁺ 352 (FA padrão).

Etapa c: {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 etapa b utilizando (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]ciclopentano-1,2-diol. LC/MS: R_t 1,24 min ES⁺ 392 (FA padrão).

Etapa d: *N*-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-iodopirimidin-4-amina

Em uma solução de {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(6-iodopirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metanol (1,321 g, 3,38 mmols) e 1*H*-imidazol (0,552 g, 8,10 mmols) em DMF (16,9 mL), foi adicionado cloreto de terc-butildimetilsilila (0,534 g, 3,54 mmol), e a reação foi agitada durante a noite. A solução foi diluída com H₂O e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. A mistura crua foi purificada por cromatografia *flash* (10 a 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (1,465 g, 86%). LC/MS: R_t = 2,47 min ES⁺ 506 (FA padrão).

Etapa e: *N*-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina

Em uma solução de *N*-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-iodopirimidin-4-amina (0,300 g, 0,594 mmol) em DMF (2,46 mL), foram

adicionados CuI (0,0113 g, 0,0594 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,0292 g, 0,0415 mmol). O tubo foi selado e es-
timulado com argônio. Et₃N (0,165 mL, 1,19 mol), foi adicionado, e a reação
foi agitada durante 1 h. Fenilacetileno (0,216 mL, 1,96 mmol), foi adicionado,
5 e a reação foi agitada durante a noite. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi
concentrado em vácuo. A mistura crua foi purificada por cromatografia *flash*
(10 a 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título como um
óleo amarelo (0,238 g, 84%). LC/MS: R_t = 2,47 min, ES⁺ 480 (FA padrão).

Etapa f: ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-([6-(feniletinil)pirimidin-4-il]ami-
no}tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

Em uma solução de N-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-([terc-
butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2,2-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-
il]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina (0,275 g, 0,573 mmol) em THF (2 mL) e pi-
ridina (2 mL) em um frascote de teflon, foi adicionado hidrofluoreto de piri-
dina (1,3 mL, 0,014 mol) gota a gota. A reação foi agitada durante 1,5 h, em
15 seguida extinguida utilizando uma solução de Na₂CO₃ aquosa saturada (15
mL) e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 mL). As ca-
madras orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concen-
tradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 5% de
20 MeOH/EtOAc) para proporcionar o composto título como um sólido amarelo
(0,172 g, 82%). LC/MS: R_t = 1,29 min, ES⁺ 366 (FA padrão).

Etapa g: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-diidroxi-4-([6-(feniletinil)pirimidin-
4-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-108)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descri-
25 to no Exemplo 1 etapa d-e utilizando ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-([6-
(feniletinil)pirimidin-4-il]amino}tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-
il)metanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,36 (s, 1H); 7,80 - 7,54 (m, 2H);
7,45 - 7,38 (m, 3H); 6,69 (bs, 1H); 4,33 (bs, 1H); 4,23 - 4,14 (m, 2H); 3,92 -
3,88 (m, 1H); 3,86 - 3,81 (m, 1H); 3,32 - 3,28 (m, 2H); 2,46 - 2,30 (m, 2H);
30 1,39 - 1,27 (m, 1H). LC/MS: R_t = 1,09 min, ES⁺ 405 (FA padrão).

Exemplo 49: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidroxi-4-([6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il]óxi)ciclopentil]metila (Composto I-42)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34 etapas a-e utilizando 1-naftalenometilamina na etapa b para obter o composto título. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,13 (s, 1H); 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,54 - 7,39 (m, 5H); 5,75 (s, 1H); 5,31 - 5,26 (m, 1H); 4,94 (s, 2H); 4,39 - 4,25 (m, 2H); 4,17 - 4,06 (m, 1H); 2,52 - 2,42 (m, 1H); 2,26 - 2,19 (m, 1H); 2,05 - 1,84 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,59 min, ES^+ 445 (FA padrão).

Exemplo 50: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil]metila (Composto I-119)

10 Etapa a: 4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-(1-naftilmetóxi)pirimidina

Em uma solução de 4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-cloropirimidina (0,200 g, 0,423 mmol) e 1-naftalenometanol (0,140 g, 0,888 mmol) em DMF (1 mL), foi adicionado hidreto de sódio (0,0355 g, 0,888 mmol) e agitada durante 3 h. A mistura foi diluída com H_2O e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 20% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,139 g, 55%).

20 Etapa b: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({6-[(1-naftilmetil)amino]pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil]metila

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 (etapas c-d) e Exemplo 48 (etapa f) utilizando 4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-(1-naftilmetóxi)pirimidina. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,39 (s, 1H); 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H); 7,88 - 7,81 (m, 2H); 7,57 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,53 - 7,40 (m, 3H); 6,14 (s, 1H); 5,79 (s, 2H); 5,50 - 5,42 (m, 1H); 4,35 - 4,31 (m, 1H); 4,30 - 4,25 (m, 1H); 4,15 - 4,03 (m, 1H); 2,53 - 2,42 (m, 1H); 2,30 - 2,21 (m, 1H); 2,08 - 1,87 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,82 min, ES^+ 446 (FA padrão).

Exemplo 51: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{6-(2-feniletil)pirimidin-4-il}amino}ciclopentil)metila (Composto I-81)

Etapa a: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-iodopirimidin-4-amina

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 etapa a utilizando 4,6-diiodopirimidina aquecendo a 150 °C durante 300 segundos.

Etapa b: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 48 etapa e. LC/MS: $R_t = 3,56$ min, ES^+ 538 (FA padrão).

Etapa c: *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-(2-feniletil)pirimidin-4-amina

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 3d utilizando *N*-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-6-(feniletinil)pirimidin-4-amina e $Pd(OH)_2$ em carbono (20% em peso seco). LC/MS: $R_t = 2,30$ min, ES^+ 542 (FA padrão).

Etapa d: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-{[6-(2-feniletil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-81)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 etapa c e e, e Exemplo 48 etapa f. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,30 (s, 1H); 7,26 - 7,20 (m, 2H); 7,18 - 7,13 (m, 3H); 6,18 (s, 1H); 4,35 - 4,26 (m, 2H); 4,15 - 4,06 (m, 1H); 2,97 - 2,90 (m, 2H); 2,85 - 2,76 (m, 2H); 2,51 - 2,41 (m, 1H); 2,24 - 2,15 (m, 1H); 1,82 - 1,73 (m, 1H); 1,70 - 1,60 (m, 1H); 0,94-0,85 (m, 1H). LC/MS: $R_t = 1,38$ min, ES^+ 393 (FA padrão).

Exemplo 52: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-{[6-(2-naftilmetóxi)pirimidin-4-il]óxi}ciclopentil)metila (Composto I-141)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 50 utilizando 2-naftalenometanol. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,39 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,86 - 7,81 (m, 3H); 7,52 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,76$ Hz, 1H); 7,49 - 7,44 (m, 2H); 6,19 (s, 1H); 5,53 - 5,48 (m, 1H); 4,38 - 4,35 (m, 1H); 4,34 - 4,29 (m, 1H); 4,17 - 4,12 (m, 1H); 2,56 - 2,46 (m, 1H); 2,32 - 2,26 (m, 1H); 2,09 - 1,91 (m, 3H). LC/MS: $R_t = 1,82$ min ES^+ 446 (FA

padrão).

Exemplo 53: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto 1-96)

5 Etapa a: (1R,2S)-1-[(6-cloropirimidin-4-il)óxi]indan-2-ol e (1R,2S)-2-[(6-cloropirimidin-4-il)óxi]indan-1-ol

Os compostos título foram preparados seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34 etapa a utilizando (1R,2S)-indano-1,2-diol (0,5 g, 3,00 mmols) (Yanagimachi, K. S; Stafford, D; Dexter, A; Sinskey, A; Drew, S; Stephanopoulos, G, *European Journal of Biochemistry*. **2001**, 268, 4950-4960) como uma relação 1,2:1 de 2-O-pirimidina para 1-O-pirimidina.

Etapa b: 4-cloro-6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]óxi}pirimidina e 4-cloro-6-[(1R,2S)-1-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il]óxi}pirimidina e 4-cloro-6-[(1R,2S)-1-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il]óxi}pirimidina

15 A um frasco secado por chama que contém peneiras moleculares de 4Å (0,700 g) resfriado sob nitrogênio e equipado com um condensador de refluxo, foram adicionados óxido de prata(I) (3 g, 10,0 mmols), (1R,2S)-1-[(6-cloropirimidin-4-il)óxi]indan-2-ol (0,365 g, 1,39 mmol) e Et₂O (10 mL). MeI (3,08 mL, 49,5 mmols), foi pré-purificado através de um tampão de alumina e adicionado à mistura. A reação foi aquecida a 40 °C durante 2 h. A reação foi diluída com Et₂O, filtrada através de uma almofada de celita e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (15 a 30% de EtOAc/hexanos) para obter os compostos título como uma mistura 1:1 (0,540 g, 70%).

25 Etapa c: 4-[(1R,3S,4S)-3-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]óxi}pirimidina e [(1S,2S,4R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-(3-[(1R,2S)-1-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il]óxi}fenóxi)ciclopentil]metóxi}dimetilsilano de terc-butila e 4-[(1R,3S,4S)-3-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]óxi}-6-[(1S,2R)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]óxi}pirimidina e [(1S,2S,4R)-2-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-(3-[(1S,2R)-1-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-2-il]óxi}fenóxi)ciclopentil]metóxi}dimetilsilano de

30

terc-butila

Em uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-
 ({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil)ciclopentanol (0,334 g, 0,928 mmol) e hidreto
 de sódio (0,0779 g, 1,95 mmol) em DMF (3 mL), foi adicionado 4-cloro-6-
 5 {{(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidina (0,539 g, 1,95
 mmol). A mistura foi agitada durante 5 h, em seguida extinguida com H₂O e
 extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas
 com salmoura, secadas (MgSO₄) e concentradas em vácuo. O resíduo foi
 purificado por cromatografia *flash* (0 a 30% de EtOAc/hexanos) para obter o
 10 compostos título (0,124 g, 22%).

Etapas d: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-
 diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila e sulfamato de
 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1*R*,2*S*)-1-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il]óxi}pi-
 rimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila e sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-
 15 {{(1*S*,2*R*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopent-
 til}metila e sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1*S*,2*R*)-1-metóxi-2,3-
 diidro-1*H*-inden-2-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Compostos I-96, I-
 79, I-98, I-77)

Os compostos título foram preparados utilizando o procedimento
 20 descrito no Exemplo 51 etapa d utilizando 4-{{(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-
 butil(dimetil)silil}óxi}-4-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil)ciclopentil]óxi}-6-
 {{(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidina, {{(1*S*,2*S*,4*R*)-2-
 {{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-(3-{{(1*R*,2*S*)-1-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-2-
 il]óxi}fenóxi)ciclopentil]metóxi}dimetilsilano de terc-butila e 4-{{(1*R*,3*S*,4*S*)-3-
 25 {{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil)ciclopentil]óxi}-6-
 {{(1*S*,2*R*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidina, {{(1*S*,2*S*,4*R*)-2-
 {{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-(3-{{(1*S*,2*R*)-1-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-2-
 il]óxi}fenóxi)ciclopentil]metóxi}dimetilsilano de terc-butila.

Exemplo 54: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{{(1*R*,2*S*)-2-metóxi-
 30 2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-
 96)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,44 (s, 1H); 7,45 (d, J = 7,3 Hz,

1H); 7,32 - 7,25 (m, 2H); 7,23 - 7,17 (m, 1H); 6,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 5,52 - 5,47 (m, 1H); 4,39 - 4,36 (m, 1H); 4,35 - 4,27 (m, 2H); 4,14 (dd, J = 9,8 Hz, J = 2,5 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,20 - 3,06 (m, 2H); 2,56 - 2,47 (m, 1H); 2,34 - 2,25 (m, 1H); 2,11 - 1,89 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 452 (FA padrão).

Exemplo 55: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{[(1*R*,2*S*)-1-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-79)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,40 (s, 1H); 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 7,33 - 7,23 (m, 3H); 6,13 (s, 1H); 5,78 (q, J = 5,77 Hz, J = 5,52 Hz, 1H); 5,54 - 5,47 (m, 1H); 4,94 (d, J = 4,77 Hz, 1H); 4,41 - 4,36 (m, 1H); 4,35 - 4,29 (m, 1H); 4,18 - 4,12 (m, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,28 - 3,23 (m, 1H); 3,20 - 3,12 (m, 1H); 2,57 - 2,47 (m, 1H); 2,33 - 2,25 (m, 1H); 2,10 - 1,90 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 452 (FA padrão).

Exemplo 56: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-98)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,44 (s, 1H); 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,32 - 7,25 (m, 2H); 7,23 - 7,16 (m, 1H); 6,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 6,12 (s, 1H); 5,53 - 5,47 (m, 1H); 4,40 - 4,35 (m, 1H); 4,34 - 4,27 (m, 2H); 4,15 (dd, J = 7,3 Hz, J = 5,1 Hz, 1H); 3,37 (s, 3H); 3,19 - 3,06 (m, 2H); 2,56 - 2,47 (m, 1H); 2,33 - 2,25 (m, 1H); 2,10 - 1,90 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,65 min, ES⁺ 452 (FA padrão).

Exemplo 57: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-{[(1*S*,2*R*)-1-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-2-il]óxi}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-77)

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,40 (s, 1H); 7,41 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 7,33 - 7,23 (m, 3H); 6,13 (s, 1H); 5,81 - 5,76 (m, 1H); 5,55 - 5,48 (m, 1H); 4,94 (d, J = 5,0 Hz, 1H); 4,41 - 4,36 (m, 1H); 4,32 (dd, J = 9,8 Hz; J = 2,3 Hz, 1H); 4,15 (dd, J = 9,8 Hz; J = 2,5 Hz, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,28 - 3,22 (m, 1H); 3,20 - 3,12 (m, 1H); 2,57 - 2,47 (m, 1H); 2,33 - 2,26 (m, 1H); 2,10 - 1,93 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,64 min, ES⁺ 452 (FA padrão).

Exemplo 58: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-fenilpirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-114)

Etapa a: 4-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]óxi]-6-fenilpirimidina

5 Um frasco que contém 4-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]óxi]-6-cloropirimidina (0,300 g, 0,634 mmol), ácido fenilborônico (0,0696 g, 0,570 mmol), uma solução de 2,00 M de K₂CO₃ em H₂O (0,317 mL), EtOH (0,0944 mL) e tolueno (1,417 mL), foi purgado com argônio durante 20 minutos. Tetra-
10 cis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,0264 g, 0,0229 mmol), foi adicionado, e a mistura foi refluxada durante a noite. A reação foi resfriada e diluída com H₂O. A camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (3x). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados (MgSO₄) e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de EtOAc/hexanos)
15 para proporcionar o composto título (0,224 g, 76%).

Etapa b: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-fenilpirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-114)

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 46
etapa c e e, e Exemplo 48 etapa f utilizando 4-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-
20 butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]óxi]-6-fenilpirimidina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 8,73 (s, 1H); 8,03 - 7,98 (m, 2H); 7,51 - 7,47 (m, 3H); 7,21 (s, 1H); 5,70 - 5,65 (m, 1H); 4,44 - 4,39 (m, 1H); 4,35 (dd, J = 7,5Hz, J = 2,3 Hz, 1H); 4,17 (dd, J = 7,3 Hz, J = 2,5Hz, 1H); 3,30 (q, J = 3,3Hz, J = 1,6Hz, 1H); 2,62 - 2,51 (m, 1H); 2,38 - 2,30 (m,
25 1H); 2,17 - 1,96 (m, 3H). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES⁺ 366 (FA padrão).

Exemplo 59: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-benzilpirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-132)

Etapa a: 4-benzil-6-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]óxi]pirimidina

30 Em uma solução de 4-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]óxi]-6-cloropirimidina (0,264 g, 0,559 mmol) e acetilacetato férrico (0,0395 g, 0,112 mmol) em THF (9

mL), foi adicionada uma solução de 1,00 M de brometo de benzilmagnésio em THF (2,52 mL), e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida utilizando NH_4Cl , e extraída com EtOAc (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título como um óleo claro. (0,254 g, 86%).

Etapa b: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-benzilpirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-132)

O composto título foi preparado como descrito no Exemplo 46 etapa c e e, e Exemplo 48 etapa f utilizando 4-benzil-6-[(1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentil]óxi]pirimidina. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,69 (s, 1H); 7,38 - 7,22 (m, 6H); 6,41 (s, 1H); 5,65 - 5,58 (m, 1H); 4,52 - 4,47 (m, 1H); 4,45 - 4,39 (m, 1H); 4,31 - 4,25 (m, 1H); 4,03 (s, 2H); 2,63 - 2,53 (m, 1H); 2,37 - 2,28 (m, 1H); 2,16 - 1,84 (m, 4H). LC/MS: R_t = 1,42 min, ES^+ 380 (FA padrão).

Exemplo 60: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-diidróxi-4-[[6-(2-feniletíl)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-86)

Etapa a: ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(2-feniletíl)pirimidin-4-il]amino}tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 46 etapa d utilizando ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(feniletinil)pirimidin-4-il]amino}tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol.

Etapa b: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-2,3-diidróxi-4-[[6-(2-feniletíl)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-86)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 48 etapa g utilizando ((3aR,4R,6R,6aS)-2,2-dimetil-6-[[6-(2-feniletíl)pirimidin-4-il]amino}tetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il)metanol. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,45 (s, 1H); 7,30 - 7,16 (m, 5H); 6,41 (bs, 1H); 4,41 (bs, 1H); 4,19 - 4,12 (m, 2H); 3,90 - 3,85 (m, 1H); 3,83 - 3,78 (m, 1H); 3,38 (s, 2H); 3,03 - 2,86 (m, 4H); 2,41 - 2,29 (m, 2H); 1,37 -

1,26 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,99 min, ES^+ 409 (FA padrão).

Exemplo 61: sulfamato de [(1S,3R,4R)-3-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-76)

Etapa a: (1R,2R,4R)-2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol

5 Uma solução de (1R,3R,5S)-6-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetanol (0,419 g, 3,67 mmols) (Feeya, David. *Journal of Organic Chemistry*, **1981**, 46, 3512-3519) em hidróxido de amônio (7,22 mL), foi aquecida durante a noite a 65 °C. A solução foi concentrada em vácuo e azeotropada com tolueno (3x) para proporcionar o composto título como um óleo claro (0,473 g, 10 98%).

Etapa b: 1R,2R,4R)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 48 etapas c-d utilizando (1R,2R,4R)-2-amino-4-
15 (hidroximetil)ciclopentanol.

Etapa c: acetato de (1R,2R,4R)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentila

Em uma solução de (1R,2R,4R)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-2-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-
20 4-il}amino)ciclopentanol (0,193 g, 0,424 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (4,7 mg, 0,039 mmol) e piridina (0,281 mL, 3,48 mmols) em DCM (2,1 mL), foi adicionado anidrido acético (0,044 mL, 0,46 mmol), e a mistura agitada durante a noite. A reação foi diluída com CH_2Cl_2 (10 mL) e H_2O (20 mL), em seguida agitada durante 10 min. A camada orgânica foi separada, e a camada
25 aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e os orgânicos combinados foram lavados com H_2O . A camada orgânica foi secada ($MgSO_4$), filtrada e concentrada em vácuo para obter o composto título. LC/MS: R_t = 1,74 min, ES^+ 498 (FA padrão).

Etapa d: sulfamato de [(1S,3R,4R)-3-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-76)
30

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 57 etapa d utilizando acetato de (1R,2R,4R)-4-({[terc-

butil(dimetil)silil}óxi}metil)-2-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)ciclopentila. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,95 (s, 1H); 7,28 - 7,14 (m, 4H); 5,66 - 5,61 (m, 1H); 5,30 (bs, 1H); 4,07 (s, 1H); 4,05 (s, 1H); 4,02 (q, J = 5,3Hz, 1H); 3,82 (bs, 1H); 3,05 - 2,96 (m, 1H); 2,92 - 2,82 (m, 1H); 2,63 - 2,52 (m, 2H); 2,41 - 2,30 (m, 1H); 1,39 - 1,28 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 420 (FA padrão).

Exemplo 62: sulfamato de [(1*R*,3*R*,4*R*)-3-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}amino)-4-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-58)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 59 etapas a-d utilizando (1*S*,2*S*,4*R*)-2-amino-4-(hidroximetil)ciclopentanol. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz, δ): 7,95 (s, 1H); 7,29 - 7,13 (m, 5H); 5,61 (d, J = 5,0Hz, 1H); 5,30 (bs, 1H); 4,08 (s, 1H); 4,06 (s, 1H); 4,01 (q, J = 6,3Hz, 1H); 3,82 (bs, 1H); 3,04 - 2,95 (m, 1H); 2,92 - 2,83 (m, 1H); 2,61 - 2,46 (m, 2H); 2,25 - 2,17 (m, 1H); 2,06 - 1,96 (m, 1H); 1,93 - 1,82 (m, 1H); 1,80 - 1,70 (m, 1H); 1,49 - 1,40 (m, 1H). LC/MS: R_t = 0,94 min, ES⁺ 420 (FA padrão).

Exemplo 63: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino)-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-106)

20 Etapa a: N-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina

Em uma solução misturada de N-[(3*aS*,4*R*,6*R*,6*aR*)-6-({terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]-6-cloropirimidin-4-amina (405 mg, 0,98 mmol) em THF (10,0 mL) e DMF (2,50 mL), foi adicionado hidreto de sódio (47,0 mg, 1,17 mmol) sob uma atmosfera de Argônio, e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Iodeto de metila (0,08 mL, 1,27 mmol), foi adicionada à mistura, e a mistura resultante foi agitada durante 1 h. Depois de extinguir por adição de salmoura (20,0 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 40,0 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de sílica gel coluna cromatogra-

fia eluindo com um gradiente de 5 a 15% de acetato de etila em DCM, para proporcionar o composto título (381 mg, 91%) como um óleo incolor. LC / MS: $R_t = 2,55$ min, $ES^+ 428,3$ (AA padrão).

Etapa b: $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6\text{-cloropirimidin-4-il})(\text{metil})\text{amino}]-2,2\text{-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-4-il}\}\text{metanol}$

Em uma solução agitada de $N-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-[(\text{terc-butil}(\text{dimetil})\text{silil})\text{óxi}]\text{metil}]-2,2\text{-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-4-il}]-6\text{-cloro-}N\text{-metilpirimidin-4-amina}$ (400 mg, 0,93 mmol) em THF (10,0 mL), foi adicionado solução de 1M de fluoreto de tetra-*n*-butilamônio em THF (1,00 mL, 1,00 mmol), e a mistura foi agitada durante 2 h. Depois de extinguir por adição de salmoura (20,0 mL), a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 40,0 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 40 a 100% de acetato de etila em DCM, para proporcionar o composto título (261 mg, 89%) como um óleo incolor. LC / MS: $R_t = 1,24$ min, $ES^+ 314,2$ (AA padrão).

Etapa c: $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6-[(1S)-2,3\text{-diidro-1H-inden-1-ilamino}]\text{pirimidin-4-il})(\text{metil})\text{amino}]-2,2\text{-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-4-il}\}\text{metanol}$

$\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(6\text{-cloropirimidin-4-il})(\text{metil})\text{amino}]-2,2\text{-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta}[d][1,3]\text{dioxol-4-il}\}\text{metanol}$ (130 mg, 0,41 mmol), foi pesado em um tubo de reação de microondas e dissolvido em 1-butanol (1,50 mL). A esta solução foi adicionado N,N -diisopropiletilamina (0,22 mL, 1,24 mmol) e (S)-(+)-1-aminoindano (0,16 mL, 1,24 mmol), e a mistura foi aquecida em um tubo selado sob irradiação de microondas a 200 °C durante 4 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 2 a 5% de metanol em DCM, para proporcionar o composto título (40,5 mg, 24%) como um óleo incolor. LC / MS: $R_t = 1,49$ min, $ES^+ 411,5$ (AA padrão).

Etapa d: sulfamato de $\{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(1S)-2,3\text{-diidro-1H-inden-1-}$

ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metila

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 etapa d. LC / MS: $R_t = 1,68$ min, $ES^+ 490,3$ (AA padrão).

5 Etapa e: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-106)

Em uma solução agitada de sulfamato de {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[[6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ila amino]pirimidin-4-il}(metil)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metila (12,0 mg, 0,02 mmol) em metanol (3,00 mL), foi adicionado 1,00 M de ácido clorídrico (0,10 mL), e a mistura foi agitada durante 8 h. Depois de extinguir por adição de solução de $NaHCO_3$ saturada, a mistura resultante foi evaporada sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 5 a 10% de metanol em DCM, para proporcionar o composto título (7,80 mg, 71%). 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,01 (s, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 4,17 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,04 (dd, 1H, $J = 8,8, 6,1$ Hz), 3,88 (dd, 1H, $J = 5,8, 4,1$ Hz), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,01 (dt, 1H, $d = 13,0, 8,3$ Hz), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,44 (ddd, 1H, $J = 13,0, 10,8, 9,1$). LC / MS: $R_t = 5,79$ min, $ES^+ 450,2$ (AA Waters).

25 Exemplo 64: sulfamato de [(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-113)

Etapa a: (1R,2S,3R,5R)-3-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 utilizando 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina na etapa a. LC / MS: 30 $R_t = 0,89$ min, $ES^+ 278,0$ (FA padrão).

Etapa b: {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3aH-ciclopenta[d][1,3]dioxol-4-il}metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 utilizando (1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-5-(hidroximetil)ciclopentano-1,2-diol na etapa b. LC / MS: $R_t = 1,42$ min, ES^+ 318,1 (FA padrão).

5 Etapa c: [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-({2-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)]metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 utilizando {(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-[(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)}metanol na etapa c. LC / MS: $R_t = 1,20$ min, ES^+ 415,6 (FA padrão).

Etapa d: sulfamato de [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-({2-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5-fluoropirimidin-4-il}amino)-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-113)

15 O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 65 etapa d. (63,5 mg, 62%) 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,29 (bs, 1H), 7,65 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 7,29 - 7,13 (m, 4H), 5,43 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H, $J = 9,8, 5,1$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J = 9,8, 5,3$ Hz), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,01 (ddd, 1H, $J = 16,0, 8,8, 3,5$ Hz), 2,87 (dt, 1H, $J = 16,0, 8,0$ Hz), 2,62 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H). LC / MS: $R_t = 4,21$ min, ES^+ 454,2 (FA longo).

20 Exemplo 65: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(5-fluoro-6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-83)

25 Etapa a: 4-([(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil)ciclopentil]óxi)-6-cloro-5-fluoropirimidina

Em uma suspensão agitada de hidreto de sódio (37,4 mg, 0,93 mmol) em THF (5,00 mL), foi adicionada uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-({terc-butil(dimetil)silil}óxi)metil)ciclopentanol (285 mg, 0,79 mmol) em THF (2,50 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de Argônio, e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A esta suspensão resfriada foi adicionada uma solução de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (120 mg, 0,72

mmol) em THF (2,50 mL) a 0 °C, e a mistura resultante foi agitada durante 19 h a 23 °C. Depois de extinguir por adição de solução de NH₄Cl saturada (50,0 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 70,0 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 5 a 7% de acetato de etila em hexanos, para proporcionar o composto título (295 mg, 79%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,32 (s, 1H), 5,67 - 5,61 (m, 1H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H, J = 9,8, 7,1 Hz), 3,59 (dd, 1H, J = 9,8, 6,6 Hz), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (ddd, 1H, J = 13,8, 7,7, 1,8 Hz), 1,55 (s, 18H), 0,89 (s, 6H), 0,88 (s, 6H).

Etapa b: 6-{{{(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil}óxi}-5-fluoro-N-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]}pirimidin-4-amina

4-{{{(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil}óxi}-6-cloro-5-fluoropirimidina (260 mg, 0,53 mmol), (1R,2S)-2-metoxiindan-1-amina (364 mg, 2,12 mmols) e carbonato de sódio (224 mg, 2,12 mmols), foram pesados em um tubo de reação de microondas. Esta mistura foi aquecida em um tubo selado sob irradiação de microondas a 180 °C durante 2 h. A mistura reacional foi diluída com DCM (100 mL), e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi lavado com solução de NH₄Cl saturada (100 mL), e a camada orgânica foi secada em MgSO₄. Esta suspensão foi filtrada e evaporada sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de metanol em DCM, para proporcionar o composto título (313 mg, 91%).

Etapa c: {(1S,2S,4R)-2-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-[(5-fluoro-6-{{{(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il}amino}pirimidin-4-il}óxi)ciclopentil}metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34 utilizando 6-{{{(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil}óxi}-5-fluoro-N-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]}pirimidin-4-amina na etapa c. LC / MS: R_t = 2,60 min,

ES⁺ 504,5 (FA padrão).

Etapa d: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidrox ciclopentil}metila (Composto I-83)

5 Em uma solução agitada de {(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(5-fluoro-6-[(1R,2S)-2-metóxi-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metanol (190 mg, 0,36 mmol) em THF (5,40 mL), foi adicionada trietilamina (0,08 mL, 0,54 mmol) e cloreto de [(di-fenilamino)carbonil]sulfamoila (186 mg, 0,54 mmol) a 0 °C sob uma atmosfera de Argônio, e a mistura foi agitada durante 30 min. À mistura reacional foi
10 adicionado 1,00 M de ácido clorídrico em (5,40 mL) a 23 °C, e a mistura resultante foi agitada durante 16 h. A mistura reacional foi extinguida por adição de solução de NaHCO₃ saturada (80,0 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em
15 MgSO₄, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de metanol em DCM, para proporcionar o composto título (91,0 mg, 51%). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,01 (s, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 4H), 5,72 (d, 1H, J = 6,5Hz), 5,65 - 5,58 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, J =
20 9,7, 7,6 Hz), 4,22 (dt, 1H, J = 5,0, 2,4 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 9,7, 7,3 Hz), 3,35 (s, 3H), 3,14 (dd, 1H, J = 16,6, 2,4 Hz), 3,02 (dd, 1H, J = 16,6, 5,0 Hz), 2,60 - 2,49 (m, 1H), 2,31 (ddd, 1H, d = 14,8, 6,8, 2,3 Hz), 2,12 (ddd, 1H, J = 14,8, 5,0, 4,7), 2,08 - 1,95 (m, 2H). LC / MS: R_t = 6,76, ES⁺ 469,3 (FA longo).

25 Exemplo 66: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}-5-fluoropirimidin-4-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila (Composto I-71)

Etapa a: N-[(1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]-6-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina

30 Uma solução de 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (102 mg, 0,61 mmol), (1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentanamina (200 mg, 0,56 mmol) e trietilamina (0,16 mL, 1,11 mmol) em etanol (2,00 mL), foi aquecida em um tubo selado sob irradiação

de microondas a 140 °C durante 1 h. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% acetato de etila/hexanos) para proporcionar o composto título (213 mg, 70%) como um sólido amarelo claro. LC / MS: $R_t = 2,60$ min, ES^+ 490,5 (AA padrão).

5 Etapa b: $N-[(1R,3S,4S)-3-[[\text{terc-butil(dimetil)silil}]óxi]-4-([[\text{terc-butil(dimetil)silil}]óxi]\text{metil})\text{ciclopentil}]-N'-[(1S)-3,3\text{-dimetil-2,3-diidro-1}H\text{-inden-1-il}]-5\text{-fluoro-pirimidina-4,6-diamina}$

Uma mistura de $N-[(1R,3S,4S)-3-[[\text{terc-butil(dimetil)silil}]óxi]-4-([[\text{terc-butil(dimetil)silil}]óxi]\text{metil})\text{ciclopentil}]-6\text{-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina}$ (205 mg, 0,38 mmol), (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina (243 mg, 1,51 mmol) e carbonato de sódio (160 mg, 1,51 mmol), foi agitada a 180 °C durante 3 h em um banho de óleo. A mistura reacional foi diluída com DCM, e a suspensão foi filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5 a 10% acetato de etila/hexanos) para proporcionar o composto título (213 mg, 70%) como um sólido amorfo incolor.

15 Etapa c: $\{(1S,2S,4R)-2-[[\text{terc-butil(dimetil)silil}]óxi]-4-[(6-[(1S)-3,3\text{-dimetil-2,3-diidro-1}H\text{-inden-1-il}]\text{amino}]-5\text{-fluoropirimidin-4-il})\text{amino}]\text{ciclopentil}\}\text{metanol}$

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34 etapa c. LC / MS: $R_t = 2,51$ min, ES^+ 501,5 (AA padrão).

20 Etapa d: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3\text{-dimetil-2,3-diidro-1}H\text{-inden-1-il}]\text{amino}]-5\text{-fluoropirimidin-4-il})\text{amino}]-2\text{-hidroxiciclopentil}\}\text{metila}$ (Composto I-71)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 65 etapa d. (63,5 mg, 62%). $^1H\text{-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,84 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 7,25 - 7,15 (m, 4H), 5,68 (dd, 1H, $J = 8,8, 7,7$ Hz), 4,67 (ddd, 1H, $J = 16,3, 8,0, 4,3$ Hz), 4,37 - 4,33 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, $J = 9,8, 7,8$ Hz), 4,13 (dd, 1H, $J = 9,8, 7,1$ Hz), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H, $J = 12,3, 7,3$ Hz), 2,22 (ddd, 1H, $J = 13,8, 7,8, 1,8$ Hz), 2,04 (ddd, 1H, $J = 13,5, 10,1, 4,5$ Hz), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,73 (ddd, 1H, $J = 13,5, 8,7, 4,0$ Hz), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 3H). LC / MS: $R_t = 7,53$ min, ES^+ 466,2 (FA longo).

30 Exemplo 67: sulfamato de $((1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-diidróxi-4-}[[6-(5,6,7,8\text{-tetraidronaftalen-1-ilamino})\text{pirimidin-4-il}]\text{amino}]\text{ciclopentil})\text{metila}$ (Composto I-

118)

Etapa a: (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-[[6-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1 etapas a e c utilizando 5,6,7,8-tetraidro-1-naftilamina na etapa c. LC / MS: $R_t = 1,29$ min, $ES^+ 371,3$ (AA padrão).

Etapa b: ((3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-2,2-dimetil-6-[[6-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}tetraidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il)metanol

Em uma solução agitada de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(hidroximetil)-5-[[6-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}ciclopentano-1,2-diol (70,0 mg, 0,19 mmol) em acetona (5,00 mL), foi adicionado 2,2-dimetoxipropano (0,21 mL, 1,70 mmol) e p-toluenossulfonato de piridínio (57,0 mg, 0,23 mmol), e a mistura foi agitada durante 55 h. A mistura reacional foi extinguida por adição de solução de $NaHCO_3$ saturada (50,0 mL), e em seguida extraída com acetato de etila (3 x 50,0 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em $MgSO_4$, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (2 a 10% Metanol/DCM) para proporcionar o composto título (72,0 mg, 85%) como um sólido amarelo claro amorfo. LC / MS: $R_t = 1,59$ min, $ES^+ 411,3$ (AA padrão).

Etapa c: sulfamato de ((1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-2,3-diidróxi-4-[[6-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-ilamino)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-118)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 65 etapa d. 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,96 (s, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,46 (s, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 2H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H, $J = 5,5, 4,0$ Hz), 3,73 (dd, 1H, $J = 5,8, 5,5$ Hz), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 1H). LC / MS: $R_t = 5,04$ min, $ES^+ 450,2$ (FA longo)

Exemplo 68: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(6-[(1*S*)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-65)

Etapa a: (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]ó-

xi)ciclopentanol

Uma suspensão de (1*R*,4*S*)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopent-2-en-1-ol (1,47 g, 0,00439 mol), carbonato de sódio (1,1 g, 0,010 mol) e 10% de Pd/C (0,3 g, 0,0003 mol) em EtOAc (20 mL, 0,2 mol), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de Hidrogênio. A reação foi purgada com nitrogênio e filtrada através de celita com EtOAc. O filtrado foi concentrado para obter 1,45 g (98%) do composto título como uma mistura 5:1 de diastereômeros (desejado:indesejado).

10 Etapa b: metanossulfonato de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[(benzilóxi)metil]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentila

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 35 etapa b.

15 Etapa c: metanossulfonato de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-(hidroximetil)ciclopentila

Uma suspensão de metanossulfonato de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentila (690 mg, 0,0017 mol) e hidróxido de Paládio, 20 % em peso de Pd em carbono (160 mg, 0,00012 mol) em metanol (10 mL, 0,2 mol), foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 2 horas. A reação foi purgada com nitrogênio e filtrada a mistura através de celita com DCM. O filtrado foi concentrado para obter 350 mg (65%).

20 Etapa d: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentil)metanol

Em uma solução de metanossulfonato de (1*S*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-(hidroximetil)ciclopentila (0,470 g, 0,00145 mol) em *N,N*-Dimetilformamida (6 mL, 0,08 mol), foi adicionada azida de sódio (0,4 g, 0,006 mol) 23 °C, e a mistura foi aquecida a 55 °C durante 3 horas. A reação foi resfriada a 23 °C, extinguida por adição de água e extraída com Et₂O (3x), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10 a 25% de acetato de etila/hexano) para obter 211 mg (53,7%).

30 Etapa e: ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-amino-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]ciclopentil)metanol

Uma suspensão de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-azido-2-[[terc-

butil(dimetil)silil]óxi}ciclopentil)metanol (0,211 g, 0,000777 mol) e 10% de Pd/C (0,047 g, 0,000044 mol) em EtOAc (6 mL, 0,06 mol), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de Hidrogênio. A reação foi purgada com nitrogênio e filtrada a mistura através de celita com DCM. O filtrado foi concentrado para obter 167 mg (87,5%) do composto título.

Etapa f: {(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(6-cloropirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metanol

Uma mistura de ((1S,2S,4R)-4-amino-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi}ciclopentil)metanol (0,132 g, 0,000538 mol), pirimidina, 4,6-dicloro- (0,096 g, 0,00064 mol) e trietilamina (0,1 mL, 0,001 mol) em etanol (1,5 mL, 0,025 mol), foi submetida a irradiação de microondas (140 °C) durante 60 minutos. A mistura marrom escura resultante foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/DCM) para produzir 158 mg (82%).

Etapa g: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S)-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-65)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 44 (etapas b e d) utilizando (1S)-3,3-dimetilindan-1-amina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,15 (s, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 4,39 - 4,36 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,4, 9,7 Hz, 1H), 2,53 - 2,44 (m, 2H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,54 min, ES⁺ 448,38 (AA padrão).

Exemplo 69: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(6-[(1S,2S)-2-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-43)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34 utilizando (1S,2S)-2-metil-2,3-diidro-1H-inden-1-amina (Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1774) na etapa b. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,13 (s, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 4H), 5,88 (s, 1H), 5,56 (bs, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H),

2,57 - 2,47 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,91 (m, 3H), 0,91(d, J = 7,03Hz, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 1,65 min, ES^+ 435 (AA padrão).

Exemplo 70: Sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(4-[(1*R*)-2,2-difluoro-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}-1,3,5-triazin-2-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila

5 (Composto I-147)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento no Exemplo 46 etapas a-d utilizando (1*R*)-5-cloro-2,2-difluoroindan-1-amina na etapa a. O sulfamação foi realizada de acordo com o procedimento no Exemplo 65 etapa d para produzir o composto título. 1H NMR (CD_3OD 400

10 MHz) δ : 8,05 (d, 0,5H), 7,95 (s, 0,5H), 7,30 - 7,28 (m, 4H), 6,06 - 5,89 (m, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,27 - 4,24 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,49 (bs, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,70 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,61 min, ES^+ 457 (FA longo).

Exemplo 71: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Com-

15 postos I-142 e I-143)

O composto título foi preparado como uma mistura 1:1 de diastereômeros seguindo os procedimentos no Exemplo 34. Rel-(1*R*,2*S*)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-amina, gerado adaptando a seguinte literatura

20 precedente: Marcune, B. F.; Karady, S.; Reider, P. J.; Miller, R. A.; Biba, M.; DiMichele, L.; Mandrila, R. A, *J. Org. Chem.* 2003, 68, 8088-8091, foi utilizado como um parceiro de acoplamento na etapa b. A mistura foi em seguida separada por HPLC quiral (Chiralpak DC 20x250, eluente 85/15/0,1% de hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). Dados analíticos para sulfamato de

25 {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-142): 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,48 (bs, 1H), 5,34 - 5,31 (m, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,5, 9,6 Hz, 1H), 3,77 -

30 3,74 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,55 - 2,48 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 6,22 min, ES^+ 465 (FA longo). Dados analíticos para sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-

hidróxi-4-[(6-[[[(1*S*,2*R*)-2-metóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil]metila (Composto I-143): ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,13 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 5,50 (bs, 1H), 5,34 - 5,31 (m, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 1H), 4,32 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 2,12 - 1,90 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 6,09 min, ES⁺ 465 (FA longo).

Exemplo 72: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[[[(1*R*,2*R*)-2-(benzilóxi)ciclopentil]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-85)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, etapas a-c utilizando (1*R*,2*R*)-(+)-2-benziloxiciclopentilamina e Exemplo 65, etapa d. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,90 (s, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 5,59 (s, 1H), 4,58 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 4,55 (d, 1H, J = 14,5 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 9,8, 4,8 Hz), 4,13 (dd, 1H, J = 9,8, 5,5 Hz), 4,05 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,76 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 3H), 1,56 - 1,45 (m, 1H), 1,29 (dt, 1H, J = 12,5, 8,3 Hz). LC / MS: R_t = 5,17 min, ES⁺ 473,2 (FA longo)

Exemplo 73: sulfamato de {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(6-[[[(1*S*,2*S*)-2-(benzilóxi)ciclopentil]amino}pirimidin-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil]metila (Composto I-92)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, etapas a-c utilizando (1*S*,2*S*)-(+)-2-benziloxiciclopentilamina e Exemplo 65, etapa d. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7,91 (s, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 5H), 5,57 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (dd, 1H, J = 9,6, 4,7 Hz), 4,14 (dd, 1H, J = 9,6, 5,5 Hz), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,77 (t, 1H, J = 5,5 Hz), 2,45 - 2,28 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,82 - 1,68 (m, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,31 (dt, 1H, J = 12,6, 8,4 Hz). LC / MS: R_t = 1,16 min, ES⁺ 494,2 (FA padrão).

Exemplo 74: *rel*-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-[[[(1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hi-

droxiciclopentil)metila (Composto I-66)

Etapa a: rel-(2aR,7bR)-2-oxo-2,2a,3,7b-tetraidro-1H-indeno[1,2-b]azete-1-carboxilato de terc-butila

Em uma solução misturada de rel-(2aR,7bR)-1,2a,3,7b-tetraidro-
 5 2H-indeno[1,2-b]azet-2-ona (1,20 g, 7,54 mmols) e *N,N*-dimetilaminopiridina (0,20 g, 2,00 mmols) em acetonitrilo (24,0 mL), foi adicionado di-terc-butildicarbonato (3,29 g, 15,1 mmols) a 0 °C sob uma atmosfera de Argônio, e a mistura foi agitada durante 1 h a 23 °C. A mistura reacional foi adicionada DCM (aproximadamente 200 mL), e em seguida a camada orgânica foi
 10 lavada com solução de NaHCO₃ saturada e salmoura. Depois de secar em MgSO₄, a suspensão foi filtrada, e o filtrado foi evaporado sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10 a 30% acetato de etila/hexanos) para proporcionar o composto título (1,85 g, 90%) como um sólido rosa claro. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,58 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,36 -
 15 7,23 (m, 3H), 5,34 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 3,98 (ddd, 1H, J = 10,5, 5,0, 2,4 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 17,4, 1,2 Hz), 3,13 (dd, 1H, J = 17,4, 10,5 Hz), 1,52 (s, 9H).

Etapa b: rel-[(1R,2R)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butila

Em rel-(2aR,7bR)-2-oxo-2,2a,3,7b-tetraidro-1H-indeno[1,2-
 20 b]azete-1-carboxilato de terc-butila (200 mg, 0,77 mmol), foram adicionados 2,00 M de dimetilamina em THF (1,90 mL, 3,80 mmols) no tubo selado, e a mistura foi submetida à microondas a 120 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo, e em seguida o resíduo foi lavado com pequena quantidade de hexano, para produzir o composto título (226 mg,
 25 91%) como um sólido branco.

Etapa c: rel-(1R,2R)-1-amino-*N,N*-dimetilindano-2-carboxamida

Em uma solução agitada de rel-[(1R,2R)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-diidro-1H-inden-1-il]carbamato de terc-butila (690 mg, 2,15 mmols) em DCM (25,0 mL), foram adicionados dibrometo de zinco (970
 30 mg, 4,31 mmols) e etanol (0,25 mL, 4,31 mmols), e a mistura foi agitada durante 18 h. A mistura reacional foi extinguida por adição de água (20,0 mL), e a mistura resultante foi agitada durante 2 h. A esta mistura foi adicionado

1,00 M de NaOH (30,0 mL) e extraída com DCM (3 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10 a 30% de Metanol/DCM) para proporcionar o composto título (438 mg, 95%) como um óleo incolor. LC / MS: R_t = 0,89 min, ES⁺ 205,2 (AA padrão).

Etapa d: rel-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-((1*R*,2*R*)-2-[(dimetilamino)carbonil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il]óxi)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-66)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34, etapas a-c e Exemplo 65, etapa d. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,18 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 4H), 6,14 - 5,94 (bs, 1H), 5,81 - 5,71 (bs, 1H), 5,31 - 5,23 (bs, 1H), 4,39 - 4,35 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, J = 9,7, 7,5 Hz), 4,13 (dd, 1H, J = 9,7, 7,3 Hz), 3,98 (dd, 1H, J = 15,6, 7,8 Hz), 3,53 (dd, 1H, J = 16,1, 7,3 Hz), 3,17 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H, J = 16,1, 8,1 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,56 - 2,44 (m, 1H), 2,29 - 2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 3H). LC / MS: R_t = 5,70 min, ES⁺ 492,2 (FA longo).

Exemplo 75: rel-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-((1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il)amino]pirimidin-4-il]óxi)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-53)

Etapa a: rel-(1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]indan-1-amina

Em uma suspensão agitada de tetraidroaluminato de lítio (256 mg, 6,74 mmol) em THF (20,0 mL), foi adicionada uma solução de rel-(1*R*,2*R*)-1-amino-*N,N*-dimetilindano-2-carboxamida (580 mg, 2,70 mmols) em THF (10,0 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de Argônio, e em seguida a mistura foi agitada durante 1 h a 60 °C seguida por agitação durante 14 h a 23 °C. A mistura reacional foi extinguida por adição de água e 1,00 M de NaOH (5,00 mL), e a mistura resultante foi agitada durante 2 h. Esta suspensão foi filtrada através de uma almofada de Celite, e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5 a 20% de Metanol/DCM com 1% de NH₄OH) para proporcionar o composto título (438 mg, 95%) como um óleo marrom claro.

Etapa b: rel-sulfamato de ((1*R*,2*R*,4*S*)-4-[[6-((1*R*,2*S*)-2-[(dimetilamino)metil]-

2,3-diidro-1*H*-inden-1-il}amino)pirimidin-4-il]óxi}-2-hidroxiciclopentil)metila

(Composto I-53)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 34, etapas a-c utilizando rel-(1*R*,2*S*)-2-
 5 [(dimetilamino)metil]indan-1-amina e Exemplo 65, etapa d. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,14 (s, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 4H), 5,90 - 5,78 (bs, 1H), 5,70 - 5,40 (bs, 1H), 5,38 - 5,28 (bs, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H, J = 9,8, 7,5 Hz), 4,15 (dd, 1H, J = 9,8, 7,3 Hz), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 2H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,37 (br d, 2H, J = 6,2 Hz), 2,30 - 2,20 (m, 1H),
 10 2,22 (s, 6H), 2,11 - 1,91 (m, 3H). LC / MS: R_t = 4,34 min, ES⁺ 478,2 (FA longo).

Exemplo 76: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(2-[(1*S*)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino}piridin-4-il]óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-35)

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

Em uma suspensão de magnésio (2,98 g, 0,123 mol) em éter (30 mL), foi adicionado iodo (0,165 g, 0,000651 mol). A isto foi adicionada uma solução de brometo de 4-clorobenzila lentamente (24,00 g, 0,1168 mol) em éter (100 mL). Na adição de aproximadamente 1 mL de solução, uma exo-
 20 termia foi notada, e a mistura alcançou o refluxo. A adição de solução foi continuada mantendo um refluxo suave lentamente (~90 min). Na conclusão da adição, a reação foi aquecida durante 30 minutos a 45 °C. A reação foi em seguida resfriada a 0 °C. Isobutiraldeído (12,7 mL, 0,140 mol) em éter (10 mL), foi em seguida adicionada lentamente durante 2 horas. Na conclusão
 25 da adição, a reação foi permitida aquecer a 23 °C, e agitada durante a noite. A reação foi extinguida com gelo (~200 g) e acidificada com 2M de HCl (~100 ml). Isto foi extraído duas vezes com éter, e a fase orgânica foi evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar o composto título (9,89 g, 43%).

30 Etapa b: 6-cloro-1,1-dimetilindano

Em uma solução de ácido sulfúrico concentrado (3,00 mL, 0,056 mol) em água (0,28 mL, 0,0156 mol), foi adicionado 1-(4-clorofenil)-3-

metilbutan-2-ol (1,00 g, 0,00503 mol) durante 30 minutos. Ácido sulfúrico adicional foi adicionado para dissolver o sólido. A mistura foi agitada durante 2 horas. A mistura foi vertida sobre gelo, em seguida extraída com éter. A fase orgânica foi lavada (água), secada (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi filtrado através de um tampão de sílica com CH_2Cl_2 , para proporcionar o composto título (0,568 g, 63%).

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

Em uma solução de 6-cloro-1,1-dimetilindano (6,00 g, 0,0332 mol) em acetona (100 mL, 2 mols), foi adicionado 1,5 M de sulfato de magnésio em água (30 mL) e permanganato de potássio (12,3 g, 0,0780 mol). A reação foi agitada durante a noite, o depósito resultante foi filtrado, e a solução foi concentrada até um volume reduzido. A solução foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml), e a camada orgânica foi concentrada. Purificação por cromatografia *flash* (10% de EtOAc/hexanos) proporcionou o composto título (4,33 g, 67%) como um sólido branco.

Etapa d: (2R)-2-[[[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino]-2-feniletanol

Em uma mistura de 5-cloro-3,3-dimetilindan-1-ona (4,33 g, 0,0222 mol) e (R)-(-)-2-fenilglicinol (3,2 g, 0,0234 mol) em tolueno (200 mL), foi adicionado monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (241 mg, 0,00127 mol). A reação foi agitada em refluxo (140 °C) sob uma atmosfera de nitrogênio durante a noite, resfriada e diluída com tolueno. A mistura foi lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e água, e a fase orgânica foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em THF (200 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio e resfriado a 0 °C. A isto foram adicionados ácido acético (3,79 mL, 0,0667 mol) e boroidreto de sódio (1,26 g, 0,0334 mol). A reação foi agitada durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A reação foi dividida entre CH_2Cl_2 e solução de NaHCO_3 aquosa saturada, separada, e a fase orgânica foi evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20 a 100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (6,25 g, 90%) como um sólido branco.

Etapa e: (1S)-5-cloro-3,3-dimetilindan-1-amina•HCl

Em uma solução de acetato de chumbo(IV) (9,92 g, 0,0212 mol) em metanol (80 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado (2*R*)-2-[[*(1S)*-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino]-2-feniletanol (4,288 g, 0,01358 mol) como uma solução em metanol (80 mL) gota a gota durante 10 min. Na conclusão da adição, a mistura foi aquecida a 23 °C e agitada durante 90 mins. A isto foi adicionado 0,943 M de carbonato de sódio em água (194 mL), e a mistura agitada durante 10 min. CH₂Cl₂ (500 mL), foi adicionado, e a mistura foi filtrada e lavada com CH₂Cl₂. Os filtrados coletados, a fase orgânica foi separada, e o aquoso extraído com CH₂Cl₂ (25 ml). Os orgânicos combinados foram evaporados até a secura. O resíduo foi dissolvido em etanol (500 mL) e 10,4 M de ácido clorídrico em água (15,6 mL), foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo (95 °C) durante a noite. A mistura foi resfriada, evaporada, e o resíduo foi tratado com éter e sonificado. O sólido foi isolado por filtração, lavado com éter e secado para render o composto título (2,704 g, 86%) como o sal de HCl.

Etapa f: 4-[[*(1R,3S,4S)*-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]metil]ciclopentil]óxi]-*N*-[*(1S)*-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]piridin-2-amina

Em uma mistura de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-il](cloro)[(2,3- $\bullet$)-(1*Z*)-1-fenilprop-1-eno-2,3-diil]paládio(2+) (3,4 mg, 0,000052 mol) e *terc*-butóxido de potássio (32,0 mg, 0,000286 mol) sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado 4-[[*(1R,3S,4S)*-3-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]metil]ciclopentil]óxi]-2-cloropiridina (0,1226 g, 0,0002596 mol) em 1,00 ml de DME, seguido por (1*S*)-5-cloro-3,3-dimetilindan-1-amina (0,048 g, 0,00025 mol) em 1 ml de DME. A mistura foi agitada durante a noite, e a solução foi vertida em 50 ml de EtOAc, lavada com 10 ml de água e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de placa preparativa (70% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (28,0 mg, 18,0%).

Etapa g: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(2-[[*(1S)*-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]amino]piridin-4-il)óxi]ciclopentil}metanol

O composto título foi preparado por um método análogo ao E-

xemplo 34, etapa c.

Etapa h: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}piridin-4-il)óxi]ciclopentil}metila

5 Em uma solução de {(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}piridin-4-il)óxi]ciclopentil}metanol (28,1 mg, 0,0000543 mol) em DMA (1,00 mL), foi adicionada clorossulfonamida (0,0251 g, 0,000217 mol) em 0,50 ml de acetonitrilo. A mistura foi agitada durante 30 min, em seguida vertida em 50 ml de EtOAc e 1,00 ml de Et₃N. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada (água) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de placa preparativa (85% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (28,7 mg, 89%) como um sólido branco.

15 Etapa i: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}piridin-4-il)óxi]-2-hidroxíciclopentil}metila

 Uma solução de sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(2-[(1S)-5-cloro-3,3-dimetil-2,3-diidro-1H-inden-1-il]amino}piridin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (0,0287 g, 0,0000481 mol) em 3,0% (V/V) de HCl em etanol (25,0 ml), foi agitada durante 4 horas. A reação foi concentrada e dissolvida em 50 ml de EtOAc e 1,00 ml de trietilamina. A solução foi lavada com água, concentrada, e o resíduo foi isolado por cromatografia de placa preparativa (5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar o composto título (16,5 mg, 71%) como um sólido branco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,92 (d, 1H, J = 5,8Hz), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,14 (m, 2H), 6,16 (dd, 1H, J = 6,0 Hz, J = 2,3 Hz) 5,85 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,30 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,70 (d, 1H, J = 8,5Hz), 4,50 (dt, 1H, J = 5,0Hz, J = 1,9Hz), 4,40 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 2,5Hz), 4,28 (dd, 1H, J = 7,3Hz, J = 2,5Hz), 2,60 (bs, 1H), 2,50 (q, 1H, J = 7,0Hz), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,25 (s, 6H). LC/MS: R_t = 1,81 min, ES⁺ 482 (AA padrão).

Exemplo 77: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[[2-(1-naftil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il]óxi]ciclopentil)metila (Composto I-109)

Etapa a: 2-amino-4-cloro-3-nitropiridina

Em uma solução de 2-amino-4-cloropiridina (5,00 g, 0,0389 mol) em ácido sulfúrico (40,8 mL) com agitação a 0 °C, foi adicionada uma solução de ácido nítrico (2,72 g, 0,0389 mol) e ácido sulfúrico (3,89 g, 0,0389 mol). A mistura foi agitada (1 h), em seguida derramada em 200 g de gelo e 100 ml de água. O sólido foi filtrado e coletado. A solução foi neutralizada com 28% de NH₃ em água em pH ~5. A solução foi extraída com EtOAc (3 x 300 ml). O sólido também foi dissolvido em EtOAc e neutralizado com 28% de NH₃ em H₂O. As camadas orgânicas foram combinadas, concentradas com 30 g de sílica gel, e purificadas por cromatografia *flash* (20 a 60% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (2,40 g, 36%) como um sólido amarelo.

Etapa b: 4-((1R,3S,4S)-3-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)-4-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)metil)ciclopentil]óxi)-3-nitropiridin-2-amina

Em uma solução de (1R,3S,4S)-3-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)-4-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)metil)ciclopentanol (0,782 g, 0,00217 mol) em THF (30,0 mL), foi adicionado NaH (0,156 g, 0,00650 mol), e a mistura foi agitada durante 1 h. À isto foi adicionado 2-amino-4-cloro-3-nitropiridina (0,376 g, 0,00217 mol), e a mistura foi agitada durante a noite. A solução foi concentrada, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,381 g, 35%) como um sólido amarelo.

Etapa c: 4-((1R,3S,4S)-3-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)-4-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)metil)ciclopentil]óxi)piridina-2,3-diamina

Em uma solução de 4-((1R,3S,4S)-3-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)-4-((terc-butil(dimetil)silil)óxi)metil)ciclopentil]óxi)-3-nitropiridin-2-amina (0,361 g, 0,000725 mol) em CH₂Cl₂ (6,00 mL) e ácido acético (3,00 mL), foi adicionado zinco (0,474 g, 0,00725 mol), e a mistura foi agitada durante 30 min. A suspensão foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em 50 ml de EtOAc e 3 ml de Et₃N, em seguida lavado com água (2 x 10 mL). A camada orgânica foi secada (MgSO₄) e concentrada para proporcionar o produto cru (0,297 g, 88%).

Etapa d: 7-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil]ciclopentil]óxi]-2-(1-naftil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Uma mistura de 1-naftalenocarboxaldeído (115 mg, 0,000738 mol), 4-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil]ciclopentil]óxi]piridina-2,3-diamina (115,1 mg, 0,0002460 mol) e metabissulfito de sódio (0,140 g, 0,000738 mol) em acetonitrilo (2,00 mL) foi submetida à irradiação de microondas a 180 °C durante 25 mins. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de placa preparativa (25% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,101 g, 68%) como um sólido branco.

Etapa e: ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[2-(1-naftil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il]óxi]ciclopentil)metanol

O composto título foi preparado por um método análogo ao Exemplo 34, etapa c.

15 Etapa f: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[2-(1-naftil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il]óxi]ciclopentil)metila (Composto I-109)

Em uma solução de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[2-(1-naftil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il]óxi]ciclopentil)metanol (0,0624 g, 0,000127 mol) em DMA (2,00 mL), foi adicionada clorossulfonamida (0,0736 g, 0,000637 mol), e a mistura foi agitada durante 10 min. A isto foram adicionados 12 M de ácido clorídrico em água (2,00 mL) gota a gota a 0 °C, e a mistura foi agitada durante 10 min. A mistura foi adicionada gota a gota a 50 mL de uma solução de Na₂CO₃ de 2N, e extraída por CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH/EtOAc) para fornecer o composto título (14,5 mg, 25%) como um sólido branco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,49 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 8,3Hz), 7,97 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H, J = 7,0 Hz, J = 1,0 Hz) 7,63 - 7,54 (m, 3H), 6,89 (d, 1H, J = 5,8Hz) 5,40 (bs, 1H), 4,45 (dt, 1H, J = 4,9 Hz, J = 1,9 Hz), 4,35 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 4,19 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 2,62 (m, 1H), 2,44 - 2,39 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,18 - 2,14 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES⁺ 455 (AA padrão).

Exemplo 78: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[6-cloro-2-(1-naftil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il]amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-56)

Etapa a: *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]-5-cloro-3-nitropiridina-2,4-diamina

5 Uma solução de 4,5-dicloro-3-nitropiridin-2-amina (0,0365 g, 0,000175 mol)(Johansson, H; Lawitz, K; Nikitidis, G; Sjöe, P; Storn, P. Pedido Internacional PCT WO2004/016611), (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentanamina (0,0947 g, 0,000263 mol) e DIPEA (0,0907 g, 0,000702 mol) em etanol (10,0 mL), foi refluxada durante a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia *flash* (30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,0768 g, 82%) como um sólido amarelo.

Etapa b: *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]-5-cloropiridina-2,3,4-triamina

15 *N*(4)-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([*tert*-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]-5-cloro-3-nitropiridina-2,4-diamina (0,875 g, 0,00165 mol) e zinco (0,431 g, 0,00659 mol) foi adicionada ao ácido acético (40,0 mL, 0,704 mol) com agitação durante 10 mins. A mistura foi agitada durante 10 min, e o sólido foi filtrado. O filtrado foi concentrado, dissolvido em EtOAc (50 mL) lavado com água (2 x10). À fase orgânica foram adicionados 2 ml de Et₃N, e a mistura foi lavada com 10 de ml de água. A camada orgânica foi concentrada e purificada por cromatografia *flash* (30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,746 g, 90%) como um sólido branco.

25 Etapa c: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[6-cloro-2-(1-naftil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il]amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-56)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 77, etapa d-f. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,13 (d, 1H, J = 9,9), 8,05 - 7,92 (m, 4H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 5,82 (bs, 1H), 4,41 (dt, 1H, J = 5,0Hz, J = 1,9Hz), 4,32 (dd, 1H, J = 7,3Hz, J = 2,5Hz), 4,17 (dd, 1H, J = 7,3Hz, J = 2,5Hz), 3,25 (q, 2H, J = 7,8Hz), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,68 min, ES⁺ 488 (AA padrão).

Exemplo 79: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{{6-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il}óxi}-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-127)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 34, etapa b utilizando ciclopentanamina e Exemplo 76, etapas g-i. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,08 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,31 (bs, 1H), 4,38 (dt, 1H, J = 5,0 Hz, J = 1,9 Hz), 4,30 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 4,15 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, J = 2,5 Hz), 2,51 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). LC/MS: R_t = 1,46 min ES⁺ 373 (AA padrão).

10 Exemplo 80: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-{{2-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]piridin-4-il}óxi}-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-94)

Etapa a: 4-{{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil]ciclopentil}óxi}-2-cloropiridina

Em uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-
15 {{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil]ciclopentanol (973,5 mg, 0,002699 mol) em DMF (8,00 mL, 0,103 mol), foi adicionado NaH (202 mg, 0,00504 mol) (60% em óleo). Depois de agitar a mistura durante 10 minutos, 2-cloro-4-nitropiridina (400,0 mg, 0,00252 mol), foi adicionado, e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida com água e extraída com (3 x 50 ml de
20 EtOAc). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de EtOAc/hexanos) para obter o composto título (0,9859 g, 83%) como um óleo claro.

Etapa b: 4-{{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil]ciclopentil}óxi}-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]piridin-2-amina

Em uma mistura de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazolidin-2-il](cloro)[(2,3- $\bullet$)-(1*Z*)-1-fenilprop-1-eno-2,3-diil]paládio(2+) (7,8 mg, 0,000012 mol) e terc-butóxido de potássio (73,7 mg, 0,000656 mol) sob uma atmosfera de argônio, foi adicionado 4-{{[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-
30 {{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil]ciclopentil}óxi}-2-cloropiridina (281,8 mg, 0,0005968 mol) em 1 ml de DME. A solução foi agitada durante 5 mins, em seguida (S)-(+)-1-aminoindano (0,10 mL, 0,000776 mol) em 1,0 ml de DME,

foi adicionado gota a gota durante 15 min. A solução foi agitada durante a noite, em seguida dissolvida em 50 mL de EtOAc, lavada com água e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar o composto título (0,3219 g, 95%) como um sólido branco.

Etapa c: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({2-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]piridin-4-il}óxi)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-94)

O composto título foi preparado de uma maneira análoga ao Exemplo 76, etapas g-i. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,75 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz), 7,27 - 7,13 (m, 3H), 6,16 (dd, 1H, $J = 6,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 5,33 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,95 (m, 1H), 4,50 (dt, 1H, $J = 5,1$ Hz, $J = 2,0$ Hz), 4,31 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 4,15 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,61 - 2,46 (m, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 2,00 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,15 - 1,10 (m, 2H).

Exemplo 81: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1R,2S)-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il}óxi]-2-hidrox ciclopentil}metila (Composto I-149)

O composto título foi preparado como uma mistura 1:1 do composto no exemplo 82 de acordo com o Exemplo 34, etapas a-d, seguido por desililação mediada por HCl. Rel-(1R,2S)-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-amina, preparado de acordo com a referência constatada no Exemplo 71, utilizado como um parceiro de acoplamento na etapa b. O composto título foi em seguida isolado por meio de HPLC quiral (Chiralcel OD 20x250, eluente 88/12/0,2% de hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,14 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,39 (ddd, $J = 2,2, 5,2, 5,2$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 7,4, 9,8$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,73 (ddd, $J = 2,1, 3,8, 6,4$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,67 (ddd, $J = 5,6, 5,6, 11,6$ Hz, 1H), 2,58 - 2,46 (m, 1H), 2,28 (ddd, $J = 2,2, 6,8, 14,8$ Hz, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,12 - 1,87 (m, 4H). LC/MS: $R_t = 1,25$ min, ES^+ 495 (FA padrão).

Exemplo 82: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(6-[(1S,2R)-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-

tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]-2-hidrox ciclopentil}metila
(Composto I-148)

O composto título foi preparado como uma mistura 1:1 do composto no exemplo 81, de acordo com o Exemplo 34, etapas a-d, seguido por
5 desililação. Rel-(1*R*,2*S*)-2,7-dimetóxi-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-amina mediado por HCl, preparado de acordo com a referência constatada no Exemplo 71, utilizado como um parceiro de acoplamento na etapa b. O composto título foi em seguida isolado por meio de HPLC quiral (Chiralcel OD 20x250, eluente 88/12/0,2% de hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ¹H NMR (CD₃OD, 400
10 MHz) δ: 8,14 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 5,32 (bs, 1H), 4,39 (ddd, J = 2,1, 5,1, 5,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 3,74 (ddd, J = 2,1, 3,9, 6,6 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,67 (ddd, J = 5,7, 5,7, 11,5 Hz, 1H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,28 (ddd, J = 2,2, 6,8, 14,8 Hz, 1H),
15 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,12 - 1,87 (m, 4H). LC/MS: R_t = 1,25 min, ES⁺ 495 (FA padrão).

Exemplo 83: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*S*,2*R*)-2-metóxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-151)

20 O composto título foi preparado como uma mistura 1:1 do composto no exemplo 84 de acordo com o exemplo 34, etapas a-d, seguido por desililação mediada por HCl, e em seguida tratamento com 1,0 equivalente de hidróxido de potássio como uma solução em metanol, para proporcionar o sal de potássio correspondente. Rel-(1*R*,2*S*)-2-metóxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-
25 tetraidronaftalen-1-amina, preparado de acordo com a referência constatada no Exemplo 71, utilizado como um parceiro de acoplamento na etapa b. O composto título foi em seguida isolado por meio de HPLC quiral (Chiralpak DC 20x250, eluente 85/15/0,1% de hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,13 (s, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H),
30 7,13 - 7,06 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,64 (bs, 1H), 5,24 (bs, 1H), 4,40 (ddd, J = 1,7, 5,6, 5,6 Hz, 1H), 4,14 (ddd, J = 1,3, 8,5, 10,0 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 2,0, 6,4, 10,0 Hz, 1H), 3,78 (ddd, J = 3,0, 4,1, 10,4 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,53 -

2,38 (m, 1H), 2,26 (dddd, $J = 1,8, 1,8, 6,7$, Hz, 1H), 2,12 - 1,81 (m, 4H), 1,77 (dd, $J = 2,0, 13,6$ Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). LC/MS: $R_t = 1,61$ min, ES^+ 493 (FA padrão).

Exemplo 84: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-[(1*R*,2*S*)-2-metóxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]amino}pirimidin-4-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-150)

O composto título foi preparado como uma mistura 1:1 do composto no exemplo 83 de acordo com o exemplo 34, etapas a-d, seguido por desililação mediada por HCl e em seguida tratamento com 1,0 equivalente de hidróxido de potássio como uma solução em metanol, para proporcionar o sal de potássio correspondente. Rel-(1*R*,2*S*)-2-metóxi-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-amina, preparado de acordo com a referência constatada no Exemplo 71, utilizado como um parceiro de acoplamento na etapa b. O composto título foi em seguida isolado por meio de HPLC quiral (Chiralpak DC 20x250, eluente 85/15/0,1% de hex/EtOH/DEA a 20 mL/min). 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,14 (s, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,65 (bs, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,40 (ddd, $J = 1,7, 5,6, 5,6$ Hz, 1H), 4,14 (ddd, $J = 1,3, 8,5, 10,0$ Hz, 1H), 4,00 (ddd, $J = 1,8, 6,4, 9,9$ Hz, 1H), 3,79 (ddd, $J = 3,4, 3,4, 10,4$ Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,52 - 2,38 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,81 (m, 4H), 1,78 (dd, $J = 2,0, 13,5$ Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,32 (s, 3H). LC/MS: $R_t = 1,61$ min, ES^+ 493 (FA padrão).

Exemplo 85: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*S*)-4-({6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxíciclopentil]metila (I-33)

Etapa a: 2-Cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina

2,4-Dicloro-6-metilpirimidina (2,54 g, 0,156 mol), foi dissolvido em etanol (100 mL) e *N,N*-Diisporopiletilamina (4,07 mL, 0,23 mol) foi adicionada seguida por (*S*)-1-Aminoindano (2,00 mL, 0,156 mol). A solução foi aquecida em refluxo durante 2 horas. TLC indicou conversão completa. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradiente de 0 a 50% de acetato de etila em hexano, para proporcionar o composto título (1,95 g, 46%). LC/MS: $R_t = 1,90$

min, ES⁺ 260 (AA padrão).

Etapas b: *N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina

2-Cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina (1,95 g, 7,5 mmols), foi dissolvido em etanol (5 mL) e 10% de Pd/C (0,140 g, 0,13 mmol), foram adicionados. O frasco foi preenchido com hidrogênio e agitado durante a noite. Naquele momento, TLC indicou conversão completa. Paládio foi filtrado, e o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel, utilizando gradiente de 50 a 100% de acetato de etila em hexano, para proporcionar o composto título (1,65 g, 93%). LC/MS: R_t = 1,51 min, ES⁺ 226 (AA padrão).

Etapas c: (4*aS*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-{6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}metil)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxina-7-ol

N-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6-metilpirimidina-4-amina (0,575 g, 2,55 mmols), foi dissolvido em THF (24 mL) e 1,8M de Fenillítio em éter de di-*n*-butila (2,98 mL, 5,36 mmols), foi adicionado e agitado durante 1 hora. A mistura foi resfriada a 0 °C, e uma solução de (1*aS*,1*bR*,5*aS*,6*aS*)-3-(4-metoxifenil)hexaidrooxireno[4,5]ciclopenta[1,2-*d*][1,3]dioxina (0,634 g, 2,55 mmols) em THF (15 mL), foi adicionada lentamente. A mistura foi agitada a 0 °C durante 45 minutos e 23 °C durante 2 horas. Naquele momento, LCMS indicou ~70% de conversão. A reação foi extinguida utilizando cloreto de amônio saturado (30 mL), extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradiente de 50 a 100% de acetato de etila em hexano, para proporcionar o composto título (0,465 g, 38%). LC/MS: R_t = 1,77 min, ES⁺ 474 (AA padrão).

Etapas d: tiocarbonato de O-[(4*aS*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-{[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}metil)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxina-7-il]O-fenila

(4*aS*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-{6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il}metil)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[*d*][1,3]dioxina-7-ol (0,465 g, 0,98 mmol), foi dissolvido em DCM (17 mL) sob uma atmosfera de argônio e 4-(dimetilamino)-piridina (0,24 g, 1,96 mmol) foi adicionado segui-

do por clorotionocarbonato de fenila (204 mL, 1,47 mmol). A mistura foi agitada durante 1 hora. O solvente foi concentrado em vácuo, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 50 a 100% de EtOAc em hexano em uma coluna pré-tratada com 1% de TEA em hexano, para proporcionar o composto título (0,508 g, 84%). LC/MS: $R_t = 2,38$ min, ES^+ 610 (AA padrão).

Etapa e: N-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]-6-[(4aS,6S,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxina-6-il]metil]pirimidin-4-amina

Tiocarbonato de O-[(4aS,6S,7S,7aR)-6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-pirimidin-4-il]metil)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxina-7-il]O-fenila (0,508 g, 0,83 mmol), foi dissolvido em tolueno (14 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio e hidreto de tri-n-butilestanho (0,448 mL, 1,67 mmol), foi adicionado seguido por 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0,027 mg, 0,17 mmol). A solução foi aquecida em refluxo durante 1 hora, a mistura foi arrefecida, o solvente foi concentrado até 30 mL, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 50 a 100% de EtOAc em hexano, para proporcionar o composto título (0,280 g, 73%). LC/MS: $R_t = 1,94$ min, ES^+ 458 (AA padrão).

Etapa f: (1S,2S,4S)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-(hidroximetil)ciclopentanol

N-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-il]-6-[(4aS,6S,7aS)-2-(4-metoxifenil)hexaidrociclopenta[d][1,3]dioxina-6-il]metil]pirimidin-4-amina (0,280 g, 0,61 mmol), foi dissolvido em THF (2 mL), água (2 mL) e AcOH (6 mL, 0,106 mmol), foram adicionados. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de argônio durante 60 h. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia em sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 10% de MeOH em DCM, para proporcionar o composto título (0,190 g, 91%). LC/MS: $R_t = 1,29$ min, ES^+ 340 (AA padrão).

Etapa g: sulfamato de [(1S,2S,4S)-4-({6-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]pirimidin-4-il}metil)-2-hidroxiciclopentil]metila (I-33)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 65, etapa d. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, δ): 8,34 (s, 1H), 7,27

- 7,15 (m, 4H), 6,41 (bs, 1H), 5,65 - 5,48 (m, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (dd, $J = 4,1, 4,1$ Hz, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,55 (m, 4H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 2H). LC/MS: $R_t = 1,38$ min, ES^+ 419 (AA padrão).

- 5 Exemplo 86: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{4-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]-5,6-diidro-7*H*-pirrolo [2,3-*d*]pirimidin-7-il}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-146)

Etapa a: 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol

- (4,6-Dicloropirimidin-5-il)acetaldeído (2,96 g, 15,5 mmols), foi
10 dissolvido em metanol (60 mL) e resfriado a 0 °C. Tetraidroborato de sódio (0,879 g, 23,2 mmol), foi adicionado, e a mistura foi agitada durante 1 hora. TLC indicou conversão completa. A reação foi extinguida com água (20 mL), metanol foi removido em vácuo, e o resíduo foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secados com sulfato
15 de magnésio, filtrados e evaporados. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradiente de 0 a 100% de acetato de etila em cloreto de metileno, para proporcionar o composto título (1,90 g, 63%). LC/MS: $R_t = 0,93$ min, ES^+ 194 (AA padrão).

Etapa b: 2-{4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etanol

- 20 2-(4,6-dicloropirimidin-5-il)etanol (1,90 g, 9,84 mmols), foi dissolvido em 1-butanol (97 mL) e *N,N*-Diisopropiletilamina (3,43 mL, 19,7 mmol) e (*S*)-1-Aminoindano (1,26 mL, 9,84 mmols), foram adicionados. A solução foi aquecida a 130 °C durante 3 dias. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradi-
25 ente de 0 a 100% de acetato de etila em cloreto de metileno, para proporcionar o composto título (2,80 g, 98%). LC/MS: $R_t = 1,63$ min, ES^+ 290 (AA padrão).

Etapa c: 2-(2-{4-cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona

- 30 2-{4-Cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etanol (2,80 g, 9,66 mmols), ftalimida (1,56 g, 10,6 mmols) e trifenilfosfina (2,79 g, 10,6 mmols), foram dissolvidos em THF (105 mL), e a solução foi

resfriada a 0 °C. DIAD (2,09 mL, 10,6 mmols), foi adicionado gota a gota, e a mistura foi agitada 23 °C durante 1 hora. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradiente de 10 a 50% de acetato de etila em hexano, para proporcionar o composto título (3,50 g, 86%). LC/MS: R_t = 2,12 min, ES^+ 419 (AA padrão).

Etapa d: 5-(2-aminoetil)-6-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina

2-(2-{4-Cloro-6-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-ilamino]pirimidin-5-il}etil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (3,50 g, 8,32 mmols), foi suspenso em etanol (102 mL) e hidrato de hidrazina (1,62 mL, 33,3 mmols), foi adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo durante 1 hora. Naquele momento, LCMS indicou conversão completa. A mistura foi resfriada a 23 °C, os cristais foram filtrados, o resíduo foi evaporado em vácuo e purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradiente de 0 a 20% de MeOH em cloreto de metileno, para proporcionar o composto título (1,20 g, 50%). LC/MS: R_t = 1,29 min, ES^+ 289 (AA padrão).

Etapa e: *N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6,7-diidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

5-(2-Aminoetil)-6-cloro-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,46 mmols) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,21 mL, 6,92 mmols), foram dissolvidos em 1,4-dioxano (19 mL), e a solução foi aquecida em um tubo de pressão a 160 °C durante 48 horas. Naquele momento, LCMS indicou conversão completa. O solvente foi removido em vácuo, e o resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel utilizando gradiente de 0 a 20% de MeOH em cloreto de metileno, para proporcionar o composto título (0,81 g, 93%). LC/MS: R_t = 1,55 min, ES^+ 253 (AA padrão).

Etapa f: 7-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}]metil]ciclopentenil-*N*-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6,7-diidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina

N-[(1*S*)-2,3-diidro-1*H*-inden-1-il]-6,7-diidro-5*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (0,460 mg, 1,82 mmol), foi dissolvido em DMF (20 mL) e NaH (60%, 0,146 g, 3,65 mmols), foi adicionado. A mistura foi aquecida a 60

°C durante 5 minutos. Metanossulfonato de (1S,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentenila (0,800 g, 1,82 mmol) em DMF (10 mL), foi adicionado, e a mistura resultante foi aquecida a 100 °C durante 2 horas. A solução foi resfriada a 23 °C, extinguida com salmoura saturada (20 mL), extraída com acetato de etila (3 x 30 mL), secada com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado utilizando cromatografia em sílica gel, utilizando gradiente de 0 a 30% de acetato de etila em hexano, para proporcionar o composto título (0,22 g, 20%). LC/MS: R_t = 7,17 min, ES^+ 596 (AA Nonpolar: coluna Phenomenex Luna 5um C18 50 X 4,6 mm em gradiente de 2,5 ml/min de ACN contendo 50 a 0% de 10 mM de Acetato de Amônio em H₂O durante 3 min.)

Etapa g: Sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{4-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]-5,6-diidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il}-2-hidroxíciclopentil)metila (Composto I-146)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 34, etapa c e Exemplo 65, etapa d. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 7,93 (s, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 4H), 5,64 - 5,60 (m, 1H), 4,87 - 4,83 (m, 1H), 4,34 - 4,31 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 7,6, 9,6 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 7,2, 9,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,77 (m, 3H), 2,59 - 2,42 (m, 2H), 2,00 - 1,97 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 3H). LC/MS: R_t = 4,98 min, ES^+ 446 (FA longo).

Exemplo 87: sulfamato de ((1R,2R,3S,4R)-4-[[2-2,3-diidro-1H-indol-1-ilcarbonil]piridina-4-il]amino)-2,3-diidroxiciclopentil)metila (Composto I-145)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,20 - 8,00 (m, 2H), 7,30 - 6,70 (m, 5H), 4,26 - 4,02 (m, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 3,17 - 3,11 (m, 2H) 2,50 - 2,30 (m, 2H), 1,40 - 1,20 (m, 3H), ppm. LC/MS: R_t = 0,95 min, ES^+ 449 (AA padrão).

Exemplo 88: sulfamato de {(1R,2R,3S,4R)-4-[(2-[(1S)-2,3-diidro-1H-inden-1-ilamino]carbonil]piridina-4-il)amino]-2,3-diidroxiciclopentil}metila (Composto I-144)

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ : 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,32 - 7,16 (m, 4H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 5,64 (t, J = 7,54 Hz, 1H), 4,17

(d, J = 5,09Hz, 2H), 4,09 - 3,80 (m, 3H), 3,15 - 3,04 (m, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 2H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,44 - 1,34(m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,35 min, ES^+ 463 (AA padrão).

Exemplo 89: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-60)

Etapas a: 6-cloro-4,5-diaminopirimidina

Uma suspensão de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (3 g, 0,02 mol) em amônia (25 mL, 7N/MeOH, 0,175 mol), foi aquecida a 118°C durante a noite (sob pressão). A reação foi resfriada a 23 °C, filtrada e lavada com etanol para obter 1,92 g (70%).

Etapas b: 6-cloro-8-(3-clorofenil)-9H-purina

Em uma mistura de 6-Cloro-4,5-diaminopirimidina (0,70 g, 4,84 mmols) e ácido 3-clorobenzóico (0,76 g, 4,84 mmols) no frasco, foi adicionado cloreto de fosforila (40,0 mL), e a mistura resultante foi agitada durante 16 h a 100 °C. A mistura reacional foi evaporada para remover cloreto de fosforila em excesso, e o resíduo foi adicionado à água (20 mL). O precipitado foi filtrado e purificado por cromatografia *flash* (0 a 5% de Metanol/DCM) para proporcionar o composto título (1,28 g, 31%) como um sólido amarelo. LC / MS: R_t = 1,59 min, ES^+ 265,0 (FA padrão).

Etapas c: N-[(1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentil]-8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-amina

Uma solução de 6-cloro-8-(3-clorofenil)-9H-purina (155 mg, 0,58 mmol), (1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil]ciclopentanamina (200 mg, 0,56 mmol) (Exemplo 128, etapas a-c), e N,N-diisopropiletilamina (0,20 mL, 1,17 mmol) em etanol (2,00 mL), foi submetida à microondas a 160 °C durante 30 minutos. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo, e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 5% de Metanol/DCM) para proporcionar o composto título (275 mg, 76%) como um sólido amarelo claro.

Etapas d: ((1S,2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[8-(3-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]ciclopentil)metanol

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descri-

to no Exemplo 34, etapa c. LC / MS: $R_t = 2,07$ min, ES^+ 474,2 (AA padrão).

Etapa e: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(3-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-60)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 65, etapa d. 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, $J = 9,7, 7,8$ Hz), 4,17 (dd, 1H, $J = 9,7, 7,3$ Hz), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,35 (ddd, 1H, $J = 14,0, 7,6, 1,2$ Hz), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,96 (ddd, 1H, $J = 14,0, 7,0, 4,8$ Hz), 1,86 (ddd, 1H, $J = 13,0, 8,2, 3,8$ Hz). LC / MS: $R_t = 5,48$ min, ES^+ 439,1 (FA longo)

Exemplo 90: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(2,6-dimetoxifenil)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-93)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2,6-dimetoxibenzóico. 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,21 (s, 1H), 7,46 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,78 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, $J = 9,6, 7,5$ Hz), 4,17 (dd, 1H, $J = 9,6, 7,3$ Hz), 3,81 (s, 6H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, $J = 14,0, 7,5, 1,7$ Hz), 2,15 (ddd, 1H, $J = 13,8, 10,3, 8,9$), 1,93 (ddd, 1H, $J = 14,0, 6,5, 5,3$ Hz), 1,84 (ddd, 1H, $J = 13,8, 8,6, 3,8$ Hz). LC / MS: $R_t = 4,30$ min, ES^+ 465,2 (FA longo).

Exemplo 91: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-({8-[2-(trifluorometil)fenil]-9*H*-purin-6-il]amino)ciclopentil]metila (Composto I-122)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido α,α,α -Trifluoro-*o*-tolúico. 1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, $J = 7,0, 1,9$ Hz), 7,82 - 7,71 (m, 3H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,43 - 4,38 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, $J = 9,8, 7,4$ Hz), 4,16 (dd, 1H, $J = 9,8, 7,3$ Hz), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, $J = 14,0, 7,5, 1,8$ Hz), 2,15 (ddd, 1H, $J = 13,5, 10,6, 8,8$ Hz), 1,95 (ddd, 1H, $J = 14,0, 7,1, 5,0$ Hz), 1,85 (ddd, 1H, $J = 13,5, 8,6, 3,8$ Hz). LC / MS: $R_t = 5,17$ min, ES^+ 473,2 (FA longo).

Exemplo 92: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(2-fenoxifenil)-9*H*-purin-6-il]amino]ciclopentil)metila (Composto I-37)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2-fenoxibenzóico. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, THF- d_8) δ : 8,40 (br d, 1H, J = 7,5 Hz), 8,18 (bs, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,25 - 7,13 (m, 4H), 6,94 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,87 (br d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,17 - 4,93 (m, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, J = 9,8, 7,7 Hz), 4,13 (dd, 1H, J = 9,8, 7,3 Hz), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,87 (ddd, 1H, J = 13,3, 8,8, 4,4 Hz). LC / MS: R_t = 5,83 min, ES^+ 497,2 (FA longo).

Exemplo 93: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(1-naftil)-9*H*-purin-6-il]amino]ciclopentil)metila (Composto I-49)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 1-naftalenocarboxílico. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,70 - 8,55 (bs, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,98 - 7,93 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H, J = 7,1, 1,1 Hz), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 5,01 - 4,80 (m, 1H), 4,41 - 4,37 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J = 9,5, 7,6 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 9,5, 7,3 Hz), 2,61 - 2,50 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, J = 14,0, 7,6, 1,5 Hz), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,94 (ddd, 1H, J = 14,0, 7,0, 4,9 Hz), 1,84 (ddd, 1H, J = 13,1, 8,3, 3,8 Hz). LC / MS: R_t = 5,48 min, ES^+ 455,1 (FA longo).

Exemplo 94: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-dibenzo[*b,d*]furan-4-il-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-39)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido dibenzofuran-4-carboxílico. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,25 (s, 1H), 8,15 - 8,07 (m, 2H), 8,04 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 7,9, 7,2 Hz), 4,91 - 4,77 (m, 1H), 4,47 - 4,43 (m, 1H), 4,38 (dd, 1H, J = 9,8, 7,5 Hz), 4,20 (dd, 1H, J = 9,8, 7,2 Hz), 2,67 - 2,56 (m, 1H), 2,38 (ddd, 1H, J = 14,0, 7,8, 1,2 Hz), 2,24 - 2,13 (m, 1H), 1,99 (ddd, 1H, J = 14,0, 6,7, 5,0 Hz), 1,89 (ddd, 1H, J = 13,0, 8,4, 3,7 Hz). LC / MS: R_t = 5,74 min, ES^+ 495,0 (FA longo).

Exemplo 95: Sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-bifenil-3-il-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-105)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido bifenil-3-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, THF-d₈) δ : 12,38-12,25 (bs, 1H), 10,95-10,80 (bs, 1H), 8,38 (t, 1H, J = 1,8 Hz), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,72 - 7,68 (m, 3H), 7,55 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,35 (tt, 1H, J = 7,3, 1,3 Hz), 6,87 (br d, 1H, J = 6,5 Hz), 6,57 - 6,45 (bs, 2H), 5,15 - 4,90 (m, 1H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H, J = 9,5, 7,8 Hz), 4,09 (dd, 1H, J = 9,5, 7,3 Hz), 3,95 - 3,85 (bs, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,94 (ddd, 1H, J = 13,1, 8,0, 4,4 Hz), 1,84 (ddd, 1H, J = 13,3, 8,8, 4,2 Hz). LC / MS: R_t = 6,17 min, ES⁺ 481,0 (FA longo).

Exemplo 96: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(5,6,7,8-tetraidronaftalen-1-il)-9*H*-purin-6-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-126)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 5,6,7,8-tetraidro-naftalina-1-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,22 (s, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,42 - 4,38 (m, 1H), 4,34 (dd, 1H, J = 9,5, 7,8 Hz), 4,16 (dd, 1H, J = 9,5, 7,3 Hz), 2,93 - 2,83 (m, 4H), 2,62 - 2,51 (m, 1H), 2,33 (ddd, 1H, J = 13,8, 7,5, 1,8 Hz), 2,15 (ddd, 1H, J = 13,5, 10,3, 8,8 Hz), 1,94 (ddd, 1H, J = 13,8, 7,1, 4,8 Hz), 1,88 - 1,73 (m, 5H). LC / MS: R_t = 5,22 min, ES⁺ 459,1 (FA longo).

Exemplo 97: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(1-naftil)-9*H*-purin-6-il]óxi}ciclopentil)metila (Composto I-87)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 33 (etapas a-b, e-f) e Exemplo 65 (etapa d) utilizando (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentanol. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,53 - 8,46 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,01 - 7,96 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H, J = 7,3, 1,2 Hz), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 5,98 - 5,91 (m, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,48 - 4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, 1H, J = 9,8, 7,5 Hz), 4,20 (dd, 1H, J = 9,8, 7,2 Hz), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,44 (ddd, 1H, J = 15,0, 6,7, 1,9 Hz), 2,27 (ddd, 1H, J = 15,0, 5,0, 4,5 Hz), 2,20 - 2,13 (m, 1H). LC / MS: R_t = 6,48 min, ES⁺ 456,0 (FA longo).

Exemplo 98: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-bifenil-2-il-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila (Composto I-48)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2-bifenilcarboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,14 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,41 - 4,36 (m, 1H), 4,33 (dd, 1H, J = 9,7, 7,5 Hz), 4,15 (dd, 1H, J = 9,7, 7,5 Hz), 2,60 - 2,48 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 1H). LC / MS: R_t = 5,43 min, ES⁺ 481,0 (FA longo).

Exemplo 99: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-{[8-(2,2-dimetil-2,3-diidro-1-benzofuran-7-il)-9*H*-purin-6-il]amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-100)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2,2-dimetil-2,3-diidro-1-benzofuran-7-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,30 - 8,19 (m, 1H), 8,06 - 8,02 e 7,90 - 7,80 (bs de cada, uns 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 6,99 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, J = 9,7, 7,7 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 9,7, 7,5 Hz), 3,15 (bs, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,86 (ddd, 1H, J = 13,0, 8,2, 3,7 Hz), 1,64 (bs, 3H), 1,61 (s, 3H). LC / MS: R_t = 5,17 min, ES⁺ 475,3 (FA longo).

Exemplo 100: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-9*H*-purin-6-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-64)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 4-dimetilaminonaftaleno-1-carboxílico. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,70 - 8,58 (bs, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,98 - 4,84 (m, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, 1H, J = 9,8, 7,6 Hz), 4,17 (dd, 1H, J = 9,8, 7,3 Hz), 2,64 - 2,53 (m, 1H), 2,35 (ddd, 1H, J = 14,0, 7,6, 1,6 Hz), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,97 (ddd, 1H, J = 14,0, 7,0, 5,0 Hz), 1,87 (ddd, 1H, J = 12,5, 8,6, 3,5 Hz). LC / MS: R_t = 5,39 min, ES⁺

498,0 (FA longo).

Exemplo 101: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(3-metoxifenil)-9*H* - purin-6-il]amino]ciclopentil)metila (Composto I-99)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 3-Metoxibenzóico. ¹H-NMR (400 MHz, MeOD, δ): 8,22 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,9Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,3Hz, 8,3Hz, 1H), 4,42 (t, J = 4,3Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,7Hz, 9,7Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3Hz, 9,7Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (ddd, J = 1,1Hz, 7,6Hz, 14,2Hz, 1H), 2,16 (td, 1H, J = 9,4Hz, 13,3Hz), 1,96 (ddd, J = 5,1Hz, J = 6,9Hz, J = 14,0Hz, 1H), 1,86 (ddd, J = 3,8Hz, 8,5Hz, 13,1Hz, 1H). LC/MS: R_t = 1,33 min, ES⁺ 435 (AA padrão).

Exemplo 102: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(8-benzil-9*H*-purin-6-il)amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-88)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido Benzenoacético. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,17 (s, 1H), 7,35 - 7,21 (m, 5H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,40 - 4,35 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,82 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 3,94 min, ES⁺ 419 (FA Waters).

Exemplo 103: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)-9*H*-purin-6-il]amino]ciclopentil)metila (Composto I-121)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando hidroperóxido 1,2,3,4-Tetraidro-1-naftalenila.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,17 (s, 1H), 7,26 - 7,03 (m, 3H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 3H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 3,00 - 2,79 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 1H), 2,33 - 2,04 (m, 4H), 1,98 - 1,68 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 4,30 min, ES⁺ 459 (FA Waters).

Exemplo 104: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-({8-[2-(dimetilamino)fenil]-9*H*-purin-6-il]amino)-2-hidroxíciclopentil]metila (Composto I-137)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito

to no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2-Dimetilaminobenzóico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,23 (s, 1H), 8,06 - 7,93 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,8, 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,3, 9,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 3,28 min, ES^+ 448 (FA Waters).

Exemplo 105: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-41)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2,3-diidro-1,4-benzodioxina-5-carboxílico. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 8,30 - 7,79 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,06 - 6,89 (m, 3H), 4,94 - 4,15 (m, 9H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,26 - 1,84 (m, 4H), 1,82 - 1,67 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 3,93 min, ES^+ 463 (FA Waters).

Exemplo 106: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-([8-[2-(benzilóxi)fenil]-9H-purin-6-il]amino)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-68)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido 2-Benziloxibenzóico. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,38 - 8,02 (m, 2H), 7,49 - 7,07 (m, 8H), 5,63 - 5,29 (m, 2H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,8, 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,65 - 2,48 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,78 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 4,71 min, ES^+ 511 (FA Waters).

Exemplo 107: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-cicloexil-9H-purin-6-il)amino]-2-hidrox ciclopentil}metila (Composto I-128)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido Cicloexanocarboxílico. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,16 (s, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,17 - 2,07 (m, 3H), 1,95 - 1,75 (m, 5H), 1,67 - 1,27 (m, 5H) ppm. LC/MS: R_t = 1,30 min, ES^+ 411,08 (AA padrão).

Exemplo 108: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(8-terc-butil-9H-purin-6-il)amino]-

2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-131)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-e) utilizando ácido Trimetilacético. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,17 (s, 1H), 4,83 - 4,76 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 9,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,44 (s, 9H) ppm. LC/MS: R_t = 1,08 min, ES⁺ 385,24 (AA padrão).

Exemplo 109: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-111)

10 Etapa a: 6-cloro-8-(4-clorofenil)-9H-purina

Em uma solução de 6-Cloro-4,5-diaminopirimidina (1 g, 0,007 mol) (Exemplo 89, etapa a) em 1,4-dioxano (60 mL, 0,8 mol), foi adicionado 4-Clorobenzaldeído (2,2 g, 0,016 mol) e cloreto Férrico (2,5 g, 0,015 mol) misturado com 28,6 g de sílica gel, e a mistura foi aquecida a 100 °C durante 20 horas. A reação foi resfriada a 23 °C, filtrada e lavada com 10% de etanol/acetato de etila e concentrado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com água, salmoura e concentrado. O resíduo foi triturado em éter dietílico para obter 272 mg (10%). LC/MS: R_t = 1,54 min, ES⁺ 265 (AA padrão).

20 Etapa b: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(4-clorofenil)-9H-purin-6-il]amino]-2-hidroxíciclopentil}metila (Composto I-111)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas c-d) e Exemplo 1, etapa d. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,43 - 4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,6, 9,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,93 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,35 min, ES⁺ 439,29 (AA padrão).

Exemplo 110: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[(8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-69)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 109 (etapa a) utilizando benzaldeído e Exemplo 1 (etapa

d) seguido por desproteção de TBAF do grupo TBS. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,22 (s, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 3H), 4,90 - 4,84 (m, 1H), 4,43 - 4,41 (m, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,24 min, ES^+ 405 (AA padrão).

Exemplo 111: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[2-(trifluorometóxi)fenil]-9H-purin-6-il}amino)ciclopentil]metila (Composto I-62)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 109 (etapa a) e Exemplo 89 (etapas c-e) utilizando 2-(Trifluorometóxi)benzaldeído. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (bs, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 9,5 Hz, 1H), 2,67 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,71 min, ES^+ 489 (AA Waters).

Exemplo 112: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{8-(2-metoxifenil)-9H-purin-6-il}amino}ciclopentil)metila (Composto I-133)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 111 utilizando 2-Metoxibenzaldeído. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,41 - 8,00 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,06 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,8, 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,3, 9,5 Hz, 1H), 4,05 (bs, 3H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,00 - 1,79 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 3,93 min, ES^+ 435 (FA Waters).

Exemplo 113: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{{6-(1-naftil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-il}amino}ciclopentil)metila (Composto I-74)

Etapa a: 4-cloro-6-(1-naftil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina

Em uma solução agitada de *N,N*-diisopropilamina (265 μL , 1,89 mmol) em THF (3,00 mL), foi adicionado gota a gota 1,60 M de *n*-butillítio em hexano (1,17 mL) a -78°C sob uma atmosfera de Argônio, e a mistura foi agitada durante 20 minutos a -78°C . A esta mistura foi adicionada gota a gota uma solução de 4-cloro-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina (500 mg, 1,70 mmol) em THF (5,00 mL), e a mistura foi agitada durante 1 h a -78°C .

°C. Uma solução de cloreto de zinco (278 mg, 2,04 mmols) em THF (2,00 mL) foi adicionada gota a gota, e a mistura resultante foi retirada do banho de resfriamento e permitida agitar durante 1 h. Em uma suspensão de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (100 mg, 0,08 mmol) em THF (2,00 mL), foi adicionado 1-iodonaftaleno (0,30 mL, 2,06 mmols), e a solução amarela resultante foi adicionada imediatamente à mistura reacional. A mistura resultante foi aquecida a 80 °C durante 1 h. Depois de resfriar a 23 °C, a mistura reacional foi extinguida pela adição de água (70,0 mL), e a camada aquosa foi acidificada com 1,00 M de ácido clorídrico. A mistura foi extraída com DCM (3 x 100 mL), e as camadas orgânicas foram combinadas. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em MgSO₄, filtrada e evaporada sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com 30% de acetato de etila em hexano, para proporcionar o composto título (665 mg, 82%). LC / MS: R_t = 11,11 min, ES⁺ 420,0 (FA longo).

Etapa b: 4-cloro-6-(1-naftil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina

Em uma solução agitada de 4-cloro-6-(1-naftil)-7-(fenilsulfonil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (350 mg, 0,73 mmol) em THF (2,50 mL), foi adicionada uma solução de NaOH (205 mg, 5,13 mmol) em metanol (1,19 mL), e a mistura foi agitada durante 15 minutos. Depois de extinguir por adição de solução de NH₄Cl saturada (80,0 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em MgSO₄, filtradas e evaporadas sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em uma pequena quantidade de metanol, e a suspensão foi filtrada através de um filtro de almofada de vidro. O sólido branco foi secado sob alto para proporcionar o composto título (141 mg, 65%).

Etapa c: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-([6-(1-naftil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il]amino)ciclopentil)metila (Composto I-74)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas c-e). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8,31 - 8,25 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H, J = 7,0, 0,8 Hz), 7,58 - 7,49 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 1H), 4,35

(dd, 1H, J = 9,6, 7,5 Hz), 4,18 (dd, 1H, J = 9,6, 7,3 Hz), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,34 (ddd, 1H, J = 13,8, 7,5, 1,3 Hz), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,00 (ddd, 1H, J = 13,8, 7,0, 5,1 Hz), 1,87 (ddd, 1H, J = 13,0, 8,6, 4,0 Hz). LC / MS: R_t = 5,22 min, ES^+ 454,1 (FA longo).

- 5 Exemplo 114: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(6-fenil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-38)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 113. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,10 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,86 - 4,79 (m, 10 1H), 4,44 - 4,39 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,5, 9,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 4,02 min, ES^+ 404 (FA Waters).

- 15 Exemplo 115: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7*H*-purin-6-il]óxi]-2-hidroxíciclopentil)metila (Composto I-73)

Etapa a: 6-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]óxi]-9-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina

Em DMF (4 mL, 0,05 mol), foi suspenso hidreto de sódio (47 mg, 0,0012 mol) a 0 °C, ao qual foi adicionada uma solução de (1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentanol (0,200 g, 0,000554 mol) em 2,5 mL DMF. A mistura foi agitada a 0 °C durante 10 minutos e adicionada uma solução de 6-Cloro-9-(tetraidropiranil)purina (0,265 g, 0,00111 mol) (Exemplo 33, etapa b) em 4 mL de DMF. A reação foi agitada a 0 °C durante 1 h, e aquecida durante a noite a 23 °C. A reação foi 25 extinguida por adição de NH_4Cl aquoso saturado, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 5% de acetona/tolueno) para obter 271 mg (86,8%).

- 30 Etapa b: 6-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]óxi]-8-iodo-9-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)-9*H*-purina

Em uma solução de 6-[[[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]óxi]-9-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)-

9H-purina (288 mg, 0,000512 mol) em THF (10 mL, 0,1 mol), foi adicionada N-Iodossuccinimida (0,576 g, 0,00256 mol), e a mistura foi aquecida a 70 °C, durante a noite. A reação foi resfriada, extinguida por adição de NaHSO₃ aquoso saturado, e a mistura foi extraída com DCM (3x), lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de EtOAc/hexanos) para obter 271 mg (76,9%). Referência: Nolsoe, J.M.J.; Gundersen, L-L.; Rise, F. *Acta Chemica Scandinavica*, **1999**, 53, 366-372.

Etapa c: 4-[6-{{(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil}óxi}-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purin-8-il]-7-cloroquinolina

Em uma solução de 6-{{(1R,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentil}óxi}-8-iodo-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (258,4 mg, 0,0003752 mol) em 1,2-Dimetoxietano (3,0 mL, 0,029 mol), foi adicionado éster de pinacol de ácido 7-cloroquinolina-4-borônico (0,158 g, 0,000546 mol), hidróxido de bário (0,228 g, 0,00133 mol), água (0,5 mL, 0,03 mol) e Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,02 g, 0,00002 mol), e a mistura foi aquecida durante a noite a 90 °C. A reação foi resfriada, extinguida por adição de água, e a mistura foi extraída com DCM (3x), lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 30% de EtOAc/hexanos) para obter 180 mg (66,2%) mg. Referência: Cammidge, A.N.; Crepy, K.V.L. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 4377-4386.

Etapa d: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-[[8-(7-cloroquinolin-4-il)-7H-purin-6-il]óxi]-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-73)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas d-e). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 9,05 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 6,00 - 5,95 (m, 1H), 4,48 - 4,45 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,3, 9,7 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 6,12 min, ES⁺ 490,98 (AA longo).

Exemplo 116: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(1*H*-indol-3-il)-7*H*-purin-6-il]óxi]ciclopentil)metila (Composto I-140)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 115 utilizando éster de pinacol de ácido 1-(Fenilsulfonil)indol-3-borônico. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,41 - 8,33 (m, 2H), 8,08 - 8,03 (m, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 5,94 - 5,88 (m, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 7,0, 9,8 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,17 - 2,140 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,78 min, ES⁺ 445,04 (AA longo).

10 Exemplo 117: sulfamato de [(1*S*,2*S*,4*R*)-4-([8-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-7*H*-purin-6-il]óxi)-2-hidroxiciclopentil]metila (Composto I-103)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 115, utilizando *N,N*-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-1-amina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,55 - 8,52 (m, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 2H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 5,94 - 5,92 (m, 1H), 4,46 - 4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,17 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 6,75 min, ES⁺ 499,16 (AA longo).

20 Exemplo 118: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(1-benzil-1*H*-pirazol-4-il)-7*H*-purin-6-il]óxi)-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-129)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 115 utilizando éster de pinacol de ácido 1-benzilpirazol-4-borônico. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 5H), 5,90 - 5,85 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,46 - 4,43 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,6, 9,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 1H), 2,40 - 2,37 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,72 min, ES⁺ 486,13 (AA longo).

30 Exemplo 119: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(8-isoquinolin-4-il-7*H*-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-112)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 115 utilizando éster de pinacol de ácido 4-

isoquinolinaborônico. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 9,41 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 5,98 - 5,96 (m, 1H), 4,49 - 4,46 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5$, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,3$, 9,7 Hz, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 5,15$ min, ES^+ 457,08 (AA longo).

Exemplo 120: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-7*H*-purin-6-il]óxi]ciclopentil)metila (Composto I-139)

Etapa a: 1-(4-bromo-1-naftil)pirrolidina

10 Em uma solução de 1,4-dibromonaftaleno (500 mg, 0,002 mol), Pirrolidina (0,18 mL, 0,0021 mol), (*R*)-(+)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila (0,022 g, 0,000035 mol), terc-butóxido de sódio (0,24 g, 0,0024 mol) em Tolueno (5,00 mL, 0,0469 mol), foi adicionado Tris(dibenzilideneacetona)dipaládio(0) (0,008 g, 0,000009 mol), e a mistura foi aquecida durante a noite a 70 °C. A reação foi resfriada, extinguida por adição de água, e a mistura foi extraída com DCM (3x), lavada com água, salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 25% de hexano / DCM) para obter 400 mg (80%). Referência: Jean, L.; Rouden, J.; Maddaluno, J.; Lasne, M-C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8893-8902.

Etapa b: 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]pirrolidina

25 Em uma solução de 1-(4-bromo-1-naftil)pirrolidina (400 mg, 0,001 mol), bis(pinacolato)diboro (0,40 g, 0,0016 mol), acetato de potássio (0,43 g, 0,0043 mol) em *N,N*-Dimetilformamida (8 mL, 0,1 mol), foi adicionado Tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,050 g, 0,000043 mol), e a mistura foi aquecida durante a noite a 100 °C. A reação foi resfriada, extinguida por adição de água, e a mistura foi extraída com éter dietílico, lavada com água, salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 25% de DCM / hexano) para obter 221 mg (50%). Referência: Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. *Org. Lett.* 2003, 5, 2683-2686.

Etapa c: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[[8-(4-pirrolidin-1-il-1-naftil)-

7H-purin-6-il]óxi)ciclopentil]metila (Composto I-139)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 115 utilizando 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-naftil]pirrolidina. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,95 - 5,92 (m, 1H), 4,47 - 4,45 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 3,5 (m, 4H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,16 (dd, J = 5,0, 9,0 Hz, 2H), 2,07 - 2,04 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 7,35 min, ES⁺ 525,26 (AA longo).

Exemplo 121: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il]óxi)ciclopentil]metila (Composto I-136)

Etapas a: 6-[(1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]óxi-8-[(3-metilfenil)sulfanil]-9H-purina

Em uma solução de 3-metilbenzenotiol (0,55 mL, 0,0046 mol) em DMF (10 mL, 0,2 mol), foi adicionado hidreto de sódio (0,093 g, 0,0023 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, e em seguida 6-[(1R,3S,4S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-([terc-butil(dimetil)silil]óxi)metil)ciclopentil]óxi-8-iodo-9-(tetraidro-2H-piran-2-il)-9H-purina (400 mg, 0,0006 mol) (Exemplo 115, etapas a-b), foi adicionado, e a solução foi aquecida a 150 °C durante 8 horas. A reação foi resfriada, extinguida por adição de água, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 30% de acetato de etila / hexanos) para obter 296 mg (80%) do composto título.

Etapas b: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfanil]-7H-purin-6-il]óxi)ciclopentil]metila (Composto I-136)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas d-e) ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,39 (s, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 4H), 5,84 - 5,82 (m, 1H), 4,40 - 4,39 (m, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 1H), 4,17 - 4,13 (m, 1H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,39 - 2,33 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 - 2,04 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 6,35 min, ES⁺ 452,04 (AA longo).

Exemplo 122: sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[(3-metilfenil) sulfonil]-9H-purin-6-il}óxi)ciclopentil]metila (Composto I-101)

Em uma solução de sulfamato de [(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-({8-[(3-metilfenil)sulfonil]-9H-purin-6-il}óxi)ciclopentil]metila (13 mg, 0,000029 mol) em metanol (1,0 mL, 0,025 mol) a 0 °C, foi adicionada uma solução de Oxone® (0,0354 g, 0,0000576 mol) em água (0,5 mL, 0,03 mol). A reação foi agitada durante 4 horas a 0 °C, e em seguida aquecida durante a noite a 23 °C. A reação foi dividida com água e acetato de etila:isopropanol. As camadas foram separadas, e o aquoso extraído com acetato de etila:isopropanol.

Os orgânicos combinados foram lavados com água, salmoura, secados (Na₂SO₄), filtrados e coletados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (20% de MeOH/DCM) para obter 9 mg (60%). Referência: Ref.: Ramani R. Ranatunge,* e outro, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2180-2193. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 13,3 Hz, 1H), 5,91 - 5,86 (m, 1H), 4,45 - 4,42 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,3, 9,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H), 2,13 - 2,09 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 5,10 min, ES⁺ 484,11 (AA padrão).

Exemplo 123: sulfamato de {(1S,2S,4R)-4-[(9-benzil-9H-purin-6-il)óxi]-2-hidrox ciclopentil}metila (Composto I-80)

Etapa a: 5-amino-4-benzilamino-6-cloropirimidina

Em uma solução de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (8,4 g, 0,051 mol) em 1-butanol (50,0 mL, 0,547 mol), foi adicionada trietilamina (12 mL, 0,084 mol) e benzilamina (17 mL, 0,15 mol), e a mistura foi aquecida a 100 °C durante 3 horas. A reação foi resfriada a 0°C, filtrada e lavada com etanol. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado, e concentrado. O resíduo foi triturado em éter dietílico para obter 11,5 g (96%) de um sólido marrom claro.

Etapa b: 6- T Cloro-9-benzilpurina

Em uma solução de 4,0 M de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (2,3 mL) em *N,N*-dimetilformamida (10,0 mL, 0,129 mol), foi adicionado orto-

formiato de etila (2,00 mL, 0,0120 mol) e *N*⁴-benzil-6-cloropirimidina-4,5-diamina (500 mg, 0,002 mol). A mistura foi agitada durante 3 dias. A reação foi extinguida por adição de trietilamina (1,5 mL, 0,011 mol), extraída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, água, salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (3 a 5% de MeOH/DCM) para obter 336 g (60%). LC/MS: R_t = 1. 49 min, ES⁺ 245,08 (AA padrão).

Etapas c: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-4-[(9-benzil-9*H*-purin-6-il)óxi]-2-hidroxiciclopentil}metila (Composto I-80)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 115 (etapas a e d). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,51 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 5H), 5,93 - 5,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,46 - 4,43 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,5, 9,9 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,1, 9,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,43 - 2,37 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 2,10 (m, 2H) ppm. LC/MS: R_t = 6,04 min, ES⁺ 420,11 (AA longo).

Exemplo 124: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(2,3-diidro-1-benzofuran-7-il)-7*H*-purin-6-il]amino]-2-hidroxiciclopentil)metila (Composto I-117)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 utilizando o ácido carboxílico apropriado. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,29 - 8,20 (m, 1H), 8,05 - 7,81 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 0,9, 7,3 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,86 - 4,78 (m, 3H), 4,44 - 4,41 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 7,7, 9,6 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 7,2, 9,8 Hz, 1H), 3,35 - 3,31 (m, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,75 min, ES⁺ 447,14 (AA longo).

Exemplo 125: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(8-quinolin-8-il-7*H*-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-84)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 utilizando o ácido carboxílico apropriado. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ: 9,22 - 9,12 (m, 1H), 8,93 - 8,76 (m, 1H), 8,62 - 8,54 (m, 1H), 8,30 - 8,09 (m, 2H), 7,86 - 7,69 (m, 2H), 7,40 - 7,39 (m, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,28 - 2,20

(m, 1H), 2,13 - 1,74 (m, 3H) ppm. LC/MS: R_t = 6,00 min, ES^+ 456,04 (AA longo).

Exemplo 126: sulfamato de [(1S,2S,4R)-4-({8-[4-(benzilóxi)fenil]-7H-purin-6-il}amino)-2-hidrox ciclopentil]metila (Composto I-102)

5 O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 utilizando o ácido carboxílico apropriado. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 4,00 - 3,97 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,12 - 1,69 (m, 4H) ppm.

10 LC/MS: R_t = 7,22 min, ES^+ 511,06 (AA longo).

Exemplo 127: sulfamato de ((1S,2S,4R)-4-{{8-(2,3-dimetoxifenil)-9H-purin-6-il}amino}-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-67)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas a-d) utilizando o ácido carboxílico apropriado e

15 Exemplo 1 (etapa d, utilizando HCl para desproteção de TBS). 1H NMR (CD $_3$ OD, 400 MHz) δ : 8,30 - 8,23 (m, 1H), 7,87 - 7,61 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,38 - 4,34 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 1H), 3,90 (d, 6H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,83 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 5,92
20 min, ES^+ 465 (AA longo).

Exemplo 128: sulfamato de ((1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9H-purin-6-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-46)

Etapa a: metanossulfonato de (1S,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentila

25 Em uma solução de (1S,3S,4S)-3-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}-4-{{terc-butil(dimetil)silil}óxi}metil)ciclopentanol (2,02 g, 0,00560 mol) em CH $_2$ Cl $_2$ (55,0 mL, 0,858 mol) a 0 °C, foram adicionados trietilamina (1,8 mL, 0,013 mol) e cloreto de metanossulfonila (0,650 mL, 0,00840 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 minutos, e
30 em seguida aquecida a 23 °C durante 1 hora. A reação foi extinguida por adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado, com DCM, secada (Na $_2$ SO $_4$), filtrada e concentrada para produzir 2,66 g (100%).

Etapa b: $[(1S,2S,4R)$ -4-azido-2- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ ciclopentil)metóxi](terc-butil)dimetilsilano

Em uma solução de metanossulfonato de $(1S,3S,4S)$ -3- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ metil)ciclopentila (2,66 g, 0,00606 mol) em *N,N*-Dimetilformamida (20 mL, 0,2 mol), foi adicionada azida de sódio (1,21 g, 0,0186 mol), e a mistura foi aquecida a 55 °C durante 3 horas. A reação foi resfriada a 23 °C, extinguida por adição de água, e extraída com Et₂O (3x), lavada com água, salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 15% de acetato de etila/hexano) para obter 2,13 g (91,1%).

Etapa c: $(1R,3S,4S)$ -3- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ metil)ciclopentanamina

Uma suspensão de $[(1S,2S,4R)$ -4-azido-2- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ ciclopentil)metóxi](terc-butil)dimetilsilano (2,13 g, 0,00552 mol) e 10% de Pd/C (0,27 g, 0,00026 mol) em EtOAc (45,0 mL, 0,461 mol), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação foi purgada com nitrogênio e filtrada a mistura através de celita com EtOAc. O filtrado foi concentrado para obter 1,83 g (92,1%) do composto título.

Etapa d: Benzil- $[(1R,3S,4S)$ -3- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ metil)ciclopentil]carbamato

Em uma solução de $(1R,3S,4S)$ -3- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ metil)ciclopentanamina (0,098 g, 0,00027 mol) em cloreto de metileno (2,0 mL, 0,031 mol) a 0 °C, foi adicionados trietilamina (0,076 mL, 0,00054 mol) e cloroformiato de benzila (0,044 mL, 0,00031 mol). A reação foi aquecida durante a noite a 23 °C. A reação foi extinguida por adição de água, e a mistura foi extraída com cloreto de metileno (3x). As camadas orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 8% de EtOAc/hexanos) para obter 73 mg (54%).

Etapa e: Benzil- $[(1R,3S,4S)$ -3- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ metil)ciclopentil]metilcarbamato

Em uma solução de benzil- $[(1R,3S,4S)$ -3- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ -4- $\{[terc-butil(dimetil)silil]óxi\}$ metil)ciclopentil]metilcarbamato

til)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]carbamato (0,073 g, 0,00015 mol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL, 0,02 mol), foi adicionado hidreto de sódio (0,028 g, 0,0012 mol). A suspensão foi agitada durante 10 minutos, e adicionado iodeto de metila (0,023 mL, 0,00037 mol) (purificado em alumínio), e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida por adição de cloreto de amônio aquoso saturado, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada.

Etapa f: (1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)-*N*-metilciclopentanamina

Uma suspensão de benzil-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]metilcarbamato (0,394 g, 0,000776 mol) e 10% de Pd/C (0,04 g, 0,00004 mol) em etanol (5,0 mL), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de hidrogênio. A reação foi purgada com nitrogênio, e filtrada a mistura através de celita com etanol. O filtrado foi concentrado para obter 0,290 g (99%).

Etapa g: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-{metil[8-(1-naftil)-9*H*-purin-6-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-46)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 89 (etapas c - d) e Exemplo 1 (etapa d, utilizando HCl para desproteção de TBS). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 6,58 - 6,44 (m, 1H), 4,43 - 4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,8, 9,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,5, 9,5 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,20 - 1,97 (m, 4H) ppm. LC/MS: R_t = 1,49 min, ES - 467,16 (AA padrão).

Exemplo 129: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-{[8-(2-metilfenil)-9*H*-purin-6-il]amino}ciclopentil)metila (Composto I-107)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89, utilizando o ácido carboxílico apropriado. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,23 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 3H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,5, 9,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 9,8 Hz, 1H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m,

1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,27 min, ES^+ 419,20 (AA padrão).

Exemplo 130: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-123)

5 Etapa a: 6-Cloro-9-metil-8-fenil-9H-purina

Em uma solução de 6-cloro-8-fenil-7H-purina (0,200 g, 0,000867 mol) (Exemplo 109, etapa a) em DMF (8,0 mL, 0,10 mol), foi adicionado hidreto de sódio (0,025 g, 0,0010 mol). A mistura foi agitada durante 20 minutos, e a isto foi adicionado iodeto de metila (0,065 mL, 0,0010 mol), e a mistura foi agitada durante 2 horas. A reação foi extinguida por adição de NH_4Cl aquoso saturado, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (3 a 10% de acetona / tolueno) para obter 145 mg (68%).

15 Etapa b: N-[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-9-metil-8-fenil-9H-purin-6-amina

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapa c).

20 Etapa c: N-[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-N,9-dimetil-8-fenil-9H-purin-6-amina

Em uma solução de N-[(1R,3S,4S)-3-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}-4-({[terc-butil(dimetil)silil]óxi}metil)ciclopentil]-9-metil-8-fenil-9H-purin-6-amina (200 mg, 0,0004 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL, 0,1 mol), foi adicionado hidreto de sódio (0,112 g, 0,00280 mol). A mistura foi agitada durante 25 30 minutos, e a isto foi adicionado iodeto de metila (0,05 mL, 0,0008 mol), e a mistura foi agitada durante a noite. A reação foi extinguida por adição de NH_4Cl aquoso saturado, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (0 a 10% de MeOH / DCM) para obter 200 30 mg (100%).

Etapa d: sulfamato de {(1S,2S,4R)-2-hidróxi-4-[metil(9-metil-8-fenil-9H-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-123)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas d-e). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,24 (s, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,57 - 7,52 (m, 3H), 6,44 - 6,36 (m, 1H), 4,40 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (dd, $J = 7,7, 9,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,3, 9,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 2,16 - 1,92 (m, 4H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,41$ min, ES^+ 433 (AA padrão).

Exemplo 131: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)\text{-}2\text{-hidróxi-}4\text{-}[(9\text{-metil-}8\text{-fenil-}9H\text{-purin-}6\text{-il)amino]ciclopentil}\}$ metila (Composto I-130)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 130 (etapa a) e Exemplo 89 (etapas c-e). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,28 (s, 1H), 7,82 - 7,80 (m, 2H), 7,60 - 7,58 (m, 3H), 4,87 - 4,86 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,36 - 4,31 (m, 1H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,59 - 2,54 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,30$ min, ES^- 417 (AA padrão).

Exemplo 132: sulfamato de $\{(1S,2S,4R)\text{-}2\text{-hidróxi-}4\text{-}[(7\text{-metil-}8\text{-fenil-}7H\text{-purin-}6\text{-il)amino]ciclopentil}\}$ metila (Composto I-36)

Etapa a: $N\text{-(}4,6\text{-dicloropirimidin-}5\text{-il)benzamida}$

Uma mistura de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1,15 g, 0,00701 mol) e cloreto de benzoíla (1,0 mL, 0,0086 mol), foi aquecida a 100 °C durante a noite. A reação foi resfriada, e o resíduo foi triturado com éter dietílico, filtrado e coletado para obter 1,6 g (85%).

Etapa b: $N\text{-(}4,6\text{-dicloropirimidin-}5\text{-il)-}N\text{-metilbenzamida}$

Em uma solução de $N\text{-(}4,6\text{-dicloropirimidin-}5\text{-il)benzamida}$ (3,0 g, 0,011 mol) em tetraidrofurano (70 mL, 0,9 mol), foi adicionado carbonato de cézio (9,8 g, 0,030 mol). A suspensão foi agitada durante 5 minutos, e a isto foi adicionado iodeto de metila (1,4 mL, 0,022 mol) (purificado em óxido de alumínio). Depois de agitar durante 1 hora, carbonato de cézio (5,0 g, 0,015 mol) e iodeto de metila (0,70 mL, 0,011 mol) (purificado em alumínio), foram adicionados. A reação foi agitada durante 2 horas, extinguida por adição de NH_4Cl aquoso saturado, e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, secada (Na_2SO_4), filtrada, concentrada, e trituração em

éter dietílico para obter 2,54 g (80%).

Etapa c: *N*-(4-amino-6-cloropirimidin-5-il)-*N*-metilbenzamida

Em uma solução de *N*-(4,6-dicloropirimidin-5-il)-*N*-metilbenzamida (0,455 g, 0,00161 mol) em 1-butanol (5 mL, 0,05 mol), foi
5 adicionado hidróxido de amônio (0,50 mL, 0,013 mol), e a mistura foi refluxada durante 24 h. À reação foi adicionado hidróxido de amônio (1,0 mL, 0,026 mol), e a mistura foi refluxada durante 24 h, resfriada, extraída com uma mistura de acetato de etila:isopropanol, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada, concentrada e
10 triturada em éter dietílico para obter 284 mg (67,1%).

Etapa d: 6-Cloro-7-metil-8-fenil-7*H*-purina

Uma suspensão de *N*-(4-amino-6-cloropirimidin-5-il)-*N*-metilbenzamida (0,285 g, 0,00108 mol) em cloreto de fosforila (8 mL, 0,08 mol), foi aquecida a 115 °C durante a noite. A mistura foi resfriada, concen-
15 trada e triturada em éter dietílico para obter 224 mg (84,4%) de sólido amarelo. LC/MS: R_t = 1,30 min, ES⁺ 245,08 (AA padrão).

Etapa e: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(7-metil-8-fenil-7*H*-purin-6-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-36)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapas c-e). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,32 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 3H), 4,98 - 4,91 (m, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,8, 9,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 7,3, 9,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,66 - 2,59 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,12 min, ES⁺ 419,13 (AA pa-
25 drão).

Exemplo 133: sulfamato de ((1*S*,2*S*,4*R*)-4-[[8-(2-clorofenil)-9*H*-purin-6-il]amino]-2-hidrox ciclopentil)metila (Composto I-34)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 89 (etapas a, c-d), Exemplo 109 (etapa a), e Exemplo 1
30 (etapa d, utilizando TBAF para desproteção do grupo TBS). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 8,25 (s, 1H), 7,82 - 7,88 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 4,42 - 4,41 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 7,7, 9,6 Hz, 1H),

4,17 (dd, $J = 7,5, 9,6$ Hz, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H) ppm. LC/MS: $R_t = 4,35$ min, ES^+ 439 (FA longo).

5 Exemplo 134: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(8-fenil-9*H*-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-63)

Etapa a: 9-benzil-6-{{{(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentil]óxi}-8-fenil-9*H*-purina

10 O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 123 (etapa a), Exemplo 109 (etapa a), e Exemplo 115 (etapa a).

Etapa b: {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[(8-fenil-9*H*-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metanol

Uma suspensão de 9-benzil-6-{{{(1*R*,3*S*,4*S*)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]-4-[[terc-butil(dimetil)silil]óxi]metil)ciclopentil]óxi}-8-fenil-9*H*-purina (0,161 g, 0,000249 mol), 10% de Pd/C (0,04 g, 0,00004 mol) e ácido fórmico (0,1 mL, 0,003 mol) em metanol (11,0 mL, 0,272 mol), foi agitada durante a noite sob uma atmosfera de nitrogênio. Ácido fórmico adicionado (0,2 mL, 0,005 mol) e 10% de Pd/C (0,04 g, 0,00004 mol) à reação e agitados 24 h. Adicionados 10% de Pd/C (0,060 g, 0,000056 mol) e ácido fórmico (0,2 mL, 0,005 mol) à reação, e agitados um adicional de 24 h. A reação foi purgada com nitrogênio, e filtrada a mistura através de celita com DCM. O filtrado foi concentrado, purificado por cromatografia *flash* (30 a 50% de acetato de etila/hexano) para obter 30 mg (27%). LC/MS: $R_t = 2,08$ min, ES^+ 441,18 (AA padrão).

25 Etapa c: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(8-fenil-9*H*-purin-6-il)óxi]ciclopentil}metila (Composto I-63)

O composto título foi preparado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 89 (etapa e). 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,47 (s, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 2H), 7,57 - 7,54 (m, 3H), 5,94 - 5,90 (m, 1H), 4,49 - 4,45 (m, 1H), 4,37 (dd, $J = 7,5, 9,5$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 7,5, 9,6$ Hz, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,30 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,14 (m, 2H) ppm. LC/MS: $R_t = 1,15$ min, ES^+ 406,11 (AA padrão).

Exemplo 135: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-90)

Etapa a: 7-Cloro-2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-*d*]pirimidina

Uma mistura de 5-amino-4,6-dicloropirimidina (1,05 g, 0,00640 mol) e cloreto de benzoíla (0,89 mL, 0,0077 mol), foi submetida à irradiação de microondas (100 °C) durante 2 horas. A reação foi resfriada, e o resíduo foi triturado com éter dietílico, filtrado e coletado para obter 1,15 g (77,5%) de um sólido amarelo. LC/MS: R_t = 1,84 min, ES^+ 232,19 (AA padrão).

Etapa c: sulfamato de {(1*S*,2*S*,4*R*)-2-hidróxi-4-[(2-fenil[1,3]oxazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)amino]ciclopentil}metila (Composto I-90)

O composto título foi preparado seguindo os procedimentos descritos no Exemplo 89 (etapas c-d) e Exemplo 1 (etapa d, utilizando TBAF para o grupo de desproteção TBS). 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ : 8,28 (s, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 3H), 4,89 - 4,86 (m, 1H), 4,43 - 4,40 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 7,8, 9,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,3, 9,6 Hz, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 1H) ppm. LC/MS: R_t = 1,44 min, ES^+ 406,31 (AA padrão).

Exemplo 136: Preparação de Enzima

Todos os números de acesso de proteína aqui fornecidos, referem-se ao banco de dados Entrez Protein mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), Bethesda, MD.

Geração de enzimas E1

Seguindo as Instruções do fabricante, baculovírus foram gerados com o Sistema de Expressão Bac-to-Bac (Invitrogen) para as seguintes proteínas: NAE α não alvejada (APPBP1; NP_003896,1), NAE β alvejada por His de terminal N (UBE1C; NP_003959,3), SAE α não alvejada (SAE1; NP_005491,1), SAE β alvejada por His de terminal N (UBA2; NP_005490,1), UAE de murino alvejada por His de terminal N (UBE1X; NP_033483). Complexos de NAE α /His-NAE β e SAE α /His-SAE β foram gerados por co-infecção de células S ϕ 9, que foram colhidas depois de 48 horas. His-mUAE foi gerado por infecção simples de células S ϕ 9 e colhido depois de 72 horas. As proteínas expressas foram purificadas por cromatografia de afinidade (Ni-NTA a-

garose, Qiagen) utilizando tampões padrões.

Geração de enzimas E2

Ubc12 (UBE2M; NP_003960,1), Ubc9 (UBE2I; NP_003336,1), Ubc2 (UBE2A; NP_003327,2), foi subclonado em pGEX (Pharmacia) e expressada como proteínas de fusão rotuladas por GST de terminal N em E. coli.. As proteínas expressas foram purificadas por cromatografia de afinidade utilizando tampões padrões.

Geração de proteínas Ubl

Nedd8 (NP_006147), Sumo-1 (NP_003343) e Ubiquitina (com códons otimizadas), foi subclonada em pFLAG-2 (Sigma) e expressada como proteínas de fusão rotuladas por Flag de terminal N em E. coli. As proteínas expressas foram purificadas por cromatografia convencional utilizando tampões padrões.

Exemplo 137: Ensaios de Enzima E1.

15 Ensaio de HTRF de Enzima de Ativação de Nedd8 (NAE).

A reação enzimática de NAE somou 50 µL continha 50 mM de HEPES (pH 7,5), 0,05% de BSA, 5 mM de MgCl₂, 20 µM de ATP, 250 µM de GSH, 0,01 µM de Ubc12-GST, 0,075 µM de Nedd8-Flag e 0,20 nM de enzima NAE humana recombinante. A mistura reacional enzimática, com e sem inibidor de composto, foi incubada em temperatura ambiente 24 °C durante 105 minutos em uma placa de 384 cavidades antes da terminação com 25 µL de tampão de Interrupção/Detecção (0,1M de HEPES pH 7,5, 0,05% de Tween20, 20 mM de EDTA, 410 mM de KF, 0,53 nM de anticorpo anti-FLAG M2 monoclonal rotulado por Europium-Cryptate (CisBio International) e 8,125 µg/mL de anticorpo de alofocianina anti-GST de cabra PHYCOLINK (XL-APC) (Prozyme)). Depois da incubação durante 1 hora a 24 °C, a quantificação de FRET foi realizada em Analyst™ HT 96.384 (Molecular Devices).

Os compostos I-1 a I-153 foram testados neste ensaio. Os compostos I-1, I-2, I-3, I-5, I-6, I-8 a I-12, I-14, I-15, I-17, I-18, I-19, I-21, I-24 a I-27, I-29, I-32, I-34, I-37 a I-43, I-45, I-46, I-47, I-49, I-55, I-56, I-60, I-62 a I-65, I-67, I-68, I-69, I-71, I-73, I-74, I-82, I-83, I-84, I-87, I-88, I-90, I-93, I-99, I-100, I-101, I-102, I-103m, I-105 a I-109, I-111, I-112, I-115, I-117, I-118, I-

121, I-122, I-124, I-125, I-126, I-128 a I-131, I-133, I-134, I-136, I-137, I-139, I-140, I-142, I-143, I-146, I-147, I-150, I-151 e I-153 exibiram valores de IC_{50} menores do que ou igual a 500 nM neste ensaio. Os compostos I-4, I-7, I-16, I-28, I-33, I-35, I-36, I-48, I-53, I-54, I-59, I-66, I-77, I-79, I-80, I-81, I-86, I-92, I-94, I-96, I-98, I-110, I-113, I-114, I-119, I-120, I-123, I-127, I-132, I-138, I-141, I-148, I-149 e I-152 exibiram valores de IC_{50} maiores do que 500 nM e menores do que 10 μ M neste ensaio. Os compostos I-13, I-20, I-22, I-23, I-30, I-31, I-58, I-61, I-76, I-85, I-89, I-97, I-144 e I-145 exibiram valores de IC_{50} maiores do que 10 μ M neste ensaio.

10 Ensaio de HTRF de Enzima de Ativação de Sumo (SAE).

A reação enzimática de SAE foi conduzida como esboçado acima para NAE, a não ser que Ubc12-GST e Nedd8-Flag tenham sido substituídas por 0,01 μ M de Ubc9-GST e 0,125 μ M de Sumo-Flag respectivamente, e a concentração de ATP foi 0,5 μ M. SAE humana recombinante (0,11 nM), foi a fonte de enzima.

15 Ensaio de HTRF de Enzima de Ativação de Ubiquitina (UAE).

A reação enzimática de UAE foi conduzida como esboçado acima para NAE, a não ser que Ubc12-GST e Nedd8-FLAG tenham sido substituídas por 0,005 μ M de Ubc2-GST e 0,125 μ M de Ubiquitina-Flag respectivamente, e a concentração de ATP foi 0,1 μ M. A UAE de camundongo recombinante (0,3 nM), foi a fonte de enzima.

20 Exemplo 138: Ensaios Celulares

Ensaio Ant-Proliferação (WST)

Calu-6 (2400/cavidade) ou outras células de tumor em 80 μ L de meio de cultura celular apropriado (MEM para Calu6, Invitrogen) suplementado com 10% de soro bovino fetal (Invitrogen), foram semeadas em cavidade de uma placa de cultura celular de 96 cavidades e incubadas durante 24 horas em uma incubadora de cultura de tecido. Os inibidores de composto foram adicionados em 20 μ L de meio de cultura às cavidades, e as placas foram incubadas durante 72 horas a 37 °C. 10% de concentração final de reagente WST-1 (Roche) foram adicionados à cada cavidade e incubados durante 3,5 horas (para Calu6) a 37 °C. A densidade óptica para cada cavi-

dade foi lida em 450 nm utilizando um espectrofotômetro (Molecular Devices). A inibição percentual foi calculada utilizando os valores a partir de um conjunto de controle de DMSO a 100% de viabilidade.

Ensaio Anti-Proliferação (ATPLite)

5 Calu-6 (1500 células/cavidade) ou outras células de tumor foram
semeadas em 72 μ L de meio de cultura celular apropriado (MEM para Ca-
lu6, Invitrogen) suplementado com 10% de soro bovino fetal (Invitrogen), em
cavidades de uma placa de cultura celular revestida com Poli-D-Lisina de
384 cavidades. Os inibidores de composto foram adicionados em 8 μ L de
10 10% de DMSO/PBS às cavidades, e as placas foram incubadas durante 72
horas a 37 °C. O meio de cultura celular foi aspirado, deixando 25 μ L em
cada cavidade. 25 μ L de reagente ATPLite 1step TM (Perkin Elmer) foram a-
dicionados a cada cavidade. A luminescência para cada cavidade foi lida
utilizando os valores a partir de um conjunto de controle de DMSO a 100%
15 de viabilidade.

Exemplo 139: Ensaios *In vivo*

Modelo de Eficácia de Tumor *In vivo*

Calu6 (5×10^6 células), HCT116 (2×10^6 células) ou outras células
de tumor em 100 μ L de solução salina tamponada por fosfato foram assepi-
20 camente injetadas no espaço subcutâneo no flanco dorsal direito de camun-
dongos nus Ncr fêmeas (5 - 8 semanas de idade, Charles River) utilizando
uma agulha de 26 gauge. Começando no dia 7 depois da inoculação, os tu-
mores foram medidos duas vezes por semana utilizando um calibrador de
vernier. Os volumes do tumor foram calculados utilizando procedimentos
25 padrões ($0,5 \times (\text{comprimento} \times \text{largura}^2)$). Quando os tumores alcançaram
um volume de aproximadamente 200 mm³, os camundongos foram randomi-
zados em grupos e injetados intravenosamente na veia da cauda com inibi-
dor de composto (100 μ L) em várias doses e horários. Alternativamente, ini-
bidor de composto pode ser liberado aos camundongos por injeção intraperi-
30 toneal ou subcutânea ou administração oral. Todos os grupos de controle
receberam veículo apenas. O tamanho do tumor e peso corporal foram me-
didos duas vezes por semana, e o estudo terminado quando os tumores de

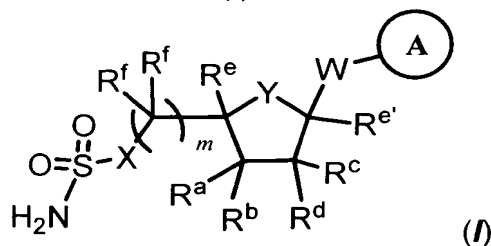
controle alcançaram aproximadamente 2000 mm³.

A patente e literatura científica referidos aqui estabelecem o conhecimento que está disponível para aqueles com experiência na técnica. A menos que de outra maneira definido, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados têm o mesmo significado como geralmente entendido por alguém de experiência ordinária na técnica, a qual esta invenção pertence. As patentes emitidas, aplicações, e referências que são aqui citadas, são por este meio incorporada por referência na mesma medida como se cada qual tenha sido especificamente e individualmente indicada estar incorporada por referência. No caso de inconsistências, a presente descrição, inclusive definições, controlarão.

Ao mesmo tempo que várias modalidades desta invenção foram descritas, está aparente que os exemplos básicos fornecidos podem ser alterados para transmitir outras modalidades, que utilizam os compostos e métodos desta invenção. Será desse modo apreciado que, o escopo desta invenção foi aqui representado por meio de exemplo, e não entende-se que esteja limitado pelas modalidades específicas, de preferência é definido pelas reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Anel **A** é um anel de heteroarila contendo nitrogênio de 6 membros, opcionalmente fundido em um anel de arila, heteroarila, cicloalifático ou heterocíclico de 5 ou 6 membros, em que cada qual ou ambos anéis são opcionalmente substituídos e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente oxidado;

W é -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -CH(R¹)-, -CF(R¹)-, -NH-, -N(R¹)-, -O-, -S-, ou -NHC(O)-;

R¹ é C₁₋₄ alifático ou C₁₋₄ fluoroalifático; ou R¹ é um C₂₋₄ alquilenos que é ligado a uma posição do anel no Anel **A** para formar um anel fundido de 5, 6, ou 7 membros, em que a cadeia de alquilenos é opcionalmente substituída com C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ fluoroalifático, =O, -CN, ou -C(O)N(R⁴)₂;

X é -CH₂-, -CHF-, -CF₂-, -NH-, ou -O-;

Y é -O-, -S-, ou -C(R^m)(Rⁿ)-;

R^a é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, ou um C₁₋₄ alifático ou C₁₋₄ fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R⁴ⁱ), -CO₂R^{5x}, ou -C(O)N(R^{4x})(R⁴ⁱ); ou R^a e R^c juntos formam uma ligação;

R^b é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, C₁₋₄ alifático, e C₁₋₄ fluoroalifático;

R^c é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, -CN, -N₃, -OR⁵, -N(R⁴)₂, -NR⁴CO₂R⁶, -NR⁴C(O)R⁵, -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)R⁵, -OC(O)N(R⁴)₂, -OC(O)R⁵, -OCO₂R⁶, ou um C₁₋₄ alifático ou

C₁₋₄ fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R⁴ⁱ), -CO₂R^{5x}, ou -C(O)N(R^{4x})(R⁴ⁱ); ou R^a e R^c juntos formam uma ligação;

5 R^d é selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, C₁₋₄ alifático, e C₁₋₄ fluoroalifático;

R^e é hidrogênio, ou C₁₋₄ alifático; ou R^e, empregados juntos com um R^f e os átomos de carbono interferentes, formam um anel espirocíclico de 3- a 6-membros; ou R^e, empregado junto com R^m e os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C₁₋₄ alifático;

10 R^{e'} é hidrogênio ou C₁₋₄ alifático; ou R^{e'}, empregado junto com R^m e os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C₁₋₄ alifático;

15 cada R^f é independentemente hidrogênio, flúor, C₁₋₄ alifático, ou C₁₋₄ fluoroalifático; ou dois R^f empregados juntos formam =O; ou dois R^f, empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel carbocíclico de 3- a 6-membros; ou um R^f, empregado junto com R^e e os átomos de carbono interferentes, formam um anel espirocíclico de 3- a 6-membros;

20 R^m é hidrogênio, flúor, -N(R⁴)₂, ou um grupo alifático de C₁₋₄ opcionalmente substituído; ou R^m e Rⁿ juntos formam =O ou =C(R⁵)₂; ou R^m e R^e, empregados juntos com os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C₁₋₄ alifático; ou R^m e R^{e'}, empregados juntos com os átomos de carbono interferentes, formam um anel de ciclopropano fundido, que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor ou C₁₋₄ alifático;

30 Rⁿ é hidrogênio, flúor, ou um grupo alifático de C₁₋₄ opcionalmen-

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

cada R^4 independentemente é hidrogênio ou um grupo alifático, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, empregados juntos com o átomo de nitrogênio, formam um anel heterocíclico de 4- a 8-membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel 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 de arila de qual pode ser opcionalmente substituída;

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

R^{4x} e R^{4i} , empregados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico de 4- a 8-membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo de nitrogênio, 0 - 2 heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir 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} independentemente é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, ou uma C_{6-10} arila ou C_{6-10} ar(C_{1-4})alquil opcionalmente substituído;

cada R^6 independentemente é um grupo alifático, arila, ou heteroarila opcionalmente substituído; e
 m é 1, 2, ou 3.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que W é $-CH_2-$, $-CHF-$, $-CF_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-S-$, ou $-NHC(O)-$.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por uma ou mais das seguintes características:

X é $-O-$;

Y é $-CH_2-$;

W é -NH-

R^a é -OH;

R^b e R^d são cada qual independentemente hidrogênio ou C₁₋₄ alifático;

5 R^c é hidrogênio, flúor, ou -OR⁵;

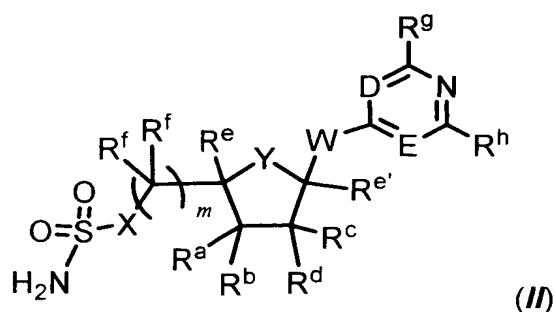
R^e e R^{e'} são cada qual hidrogênio;

cada R^f é hidrogênio; e

m é 1.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por

10 fórmula (II):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

D é -N= ou -C(R^h)=;

E é -N= ou -C(R^h)=;

R^g é hidrogênio, halo, ciano, -C(R⁵)=C(R⁵)₂, -C≡C-R⁵, -OR⁵,
 15 -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,
 20 -N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, ou um alifá-
 tico, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído; e

cada R^h independentemente é hidrogênio, halo, -CN-, -OR⁵,
 -N(R⁴)₂, -SR⁶, ou um grupo alifático de C₁₋₄ opcionalmente substituído ;

5. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que:

25 R^g é hidrogênio, C₁₋₆ alifático, C₁₋₆ fluoroalifático, halo, -R^{1g}, -R^{2g}, -T¹-R^{1g},
 -T¹-R^{2g}, -V¹-T¹-R^{1g}, -V¹-T¹-R^{2g}, -V¹-R^{1g}, ou -T¹-V¹-R^{1g};

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

V^1 é $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SO_2N(R^4)-$,
 10 $-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-NR^4C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-$, $-N(R^4)CO_2-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-C(O)-$, $-CO_2-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-C(O)N(R^4)-O-$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)-$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-$, $-C(NR^4)=N(R^4)-$, $-C(=NR^4)-O-$, ou $-C(R^6)=N-O-$;

15 cada R^{19} independentemente é um anel de arila, heteroarila, heterociclila, ou cicloalifático opcionalmente substituído;

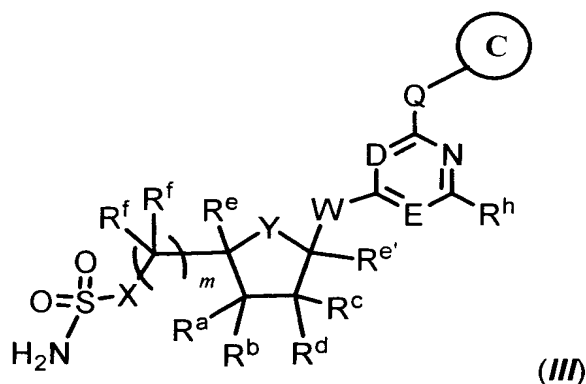
cada R^{29} independentemente é $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$,
 20 $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-N(R^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, ou $-C(R^6)=N-OR^5$;

25 cada R^{3a} independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alquil), $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ alquil), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alquil), $-C(O)NH_2$, e $-C(O)NH(C_{1-4}$ alquil);

30 cada R^{3b} independentemente é um C_{1-3} alifático opcionalmente substituído com R^{3a} ou R^7 , ou dois substituintes R^{3b} no mesmo átomo de carbono, empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalifático de 3- a 6-membros; e

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

6. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por fórmula (III):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

Q é $-T^1-$ ou $-V^1-T^1-$;

5 V^1 é $-N(R^8)-$, $-O-$, ou $-S-$;

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

T^1 é uma cadeia de C_{1-4} alquilenos opcionalmente substituída com um ou dois grupos independentemente selecionados a partir de flúor, C_{1-4} alifático, e C_{1-4} fluoroalifático; e

10 Anel C é um anel de heterociclila ou cicloalifático 3- a 8-membros, ou um anel de arila ou heteroarila de 5- ou 6-membros, qualquer dos anéis é substituído com 0-2 R^0 e 0-2 R^{80} ;

cada R^0 independentemente é halo, $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$,
 15 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, $-C(R^6)=N-OR^5$, ou um alifático opcionalmente substitu-

20 ido, ou um grupo arila, heterociclila, ou heteroarila opcionalmente substituído; ou dois R^0 no mesmo átomo de carbono de anel saturado, empregados junto com o átomo de carbono, formam um anel de heterociclila ou cicloalifático espirocíclico de 3- a 8-membros opcionalmente substituído; ou dois R^0 adjacentes, empregados junto com os átomos de anel interferentes, formam

25 um anel aromático ou não aromático fundido de 4- a 8-membros opcional-

mente substituído tendo 0-3 heteroátomos de anel selecionados a partir do grupo consistindo em O, N, e S;

cada R^{8o} independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em C_{1-4} alifático, C_{1-4} fluoroalifático, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$;

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

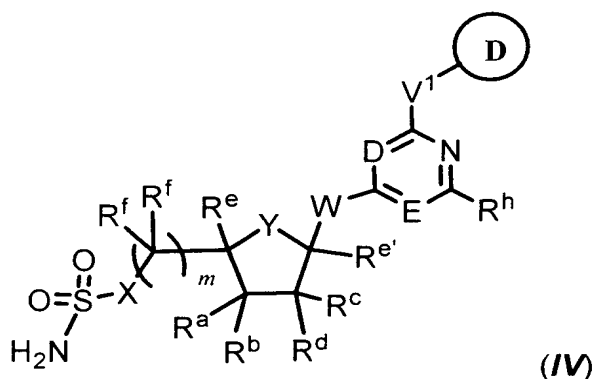
R^{4i} é hidrogênio, C_{1-4} alquila, C_{1-4} fluoroalquila, C_{6-10} ar(C_{1-4})alquila, a porção de arila de qual pode ser opcionalmente substituída, ou um anel de arila, heteroarila, ou heterociclila de 5- ou 6-membros opcionalmente substituído; ou

R^{4x} e R^{4i} , empregados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, formam um anel heterocíclico de 4- a 8-membros opcionalmente substituído tendo, além do átomo de nitrogênio, 0-2 heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de N, O, e S; e cada R^{5x} independentemente é 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.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que o Anel C é um anel de C_{3-6} cicloalifático, de 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 tetraidropirimidinila, qualquer dos quais é substituído com 0-2 R^o e 0-2 R^{8o} .

8. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que o Anel C é um anel de C_{3-6} cicloalifático, de fenila, oxazolila, ou isoxazolila, qualquer dos quais é substituído com 0-2 R^{8o} e opcionalmente é fundido a um anel de benzeno, dioxolano, ou dioxano opcionalmente substituído.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por fórmula (IV):



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; e

Anel **D** é um sistema de anel mono ou bicíclico opcionalmente substituído.

- 5 10. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que o Anel **D** é selecionado a partir do grupo consistindo 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, benzotiazolila, benzotienila, benzofuranila, purinila, quinolila, isoquinolila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, tetra-
- 10 drofuranila, tetraidotienila, pirrolidinila, pirrolidonila, piperidinila, pirrolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, decaidroquinolinila, oxazolidinila, piperazinila, dioxanila, dioxolanila, diazepinila, oxazepinila, tiazepinila, morfo-
- 15 linila, quinuclidinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, indanila, fentantridinila, tetraidronaftila, indolinila, benzodioxanila, benzodioxolila, cromanila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila, cicloexenila, cicloeptila, cicloeptenila, ciclooctila, ciclooctenila, ciclooctadienila, biciclo-
- 20 eptanila e biciclooctanila, qualquer de cujos grupos é opcionalmente substituído.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que:

cada átomo de carbono do anel saturado substituível no Anel **D** é não substituído ou substituído com $=O$, $=S$, $=C(R^5)_2$, $=N-N(R^4)_2$, $=N-OR^5$, $=N-NHC(O)R^5$, $=N-NHCO_2R^6$, $=N-NHSO_2R^6$, $=N-R^5$ ou $-R^p$;

25 cada átomo de carbono do anel insaturado substituível no Anel

D é não substituído ou substituído com $-R^p$;

cada átomo de nitrogênio de anel substituível no Anel **D** é não substituído ou substituído com $-R^{9p}$;

cada R^p independentemente é halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$,
 5 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$,
 10 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}-\text{OR}^5$, ou um alifático opcionalmente substitu-
 ido, ou um grupo arila, heterociclila, ou heteroarila opcionalmente substitu-
 do; ou dois R^p no mesmo átomo de carbono saturado, empregados junto
 com o átomo de carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloali-
 fático espirocíclico de 3- a 6-membros opcionalmente substituído; e

15 cada R^{9p} independentemente é $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$,
 $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, ou um C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com R^3
 ou R^7 .

12. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que:

20 cada R^p independentemente é selecionado a partir do grupo consistindo em
 halo, C_{1-6} alifático, C_{1-6} fluoroalifático, $-\text{R}^{1p}$, $-\text{R}^{2p}$, $-\text{T}^2-\text{R}^{1p}$, e $-\text{T}^2-\text{R}^{2p}$; ou dois R^p
 no mesmo átomo de carbono saturado, empregados junto com o átomo de
 carbono ao qual eles são ligados, formam um anel cicloalifático espirocíclico
 de 3- a 6-membros opcionalmente substituído;

25 T^2 é uma cadeia de C_{1-6} alquilenos substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b}
 independentemente selecionados;

cada R^{1p} independentemente é um grupo arila, heteroarila, ou
 heterociclila opcionalmente substituído; e

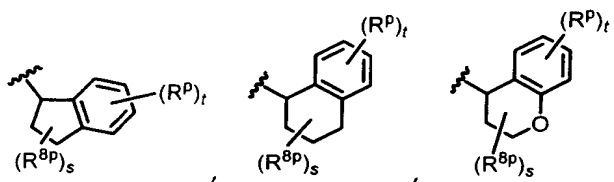
30 cada R^{2p} independentemente é $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$,
 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$,
 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{R}^6$, $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$,
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{OCO}_2\text{R}^6$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$,

$-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$,
 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$, ou $-C(R^6)=N-OR^5$.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que o Anel D é uma indanila, tetraidronaftila, ou cromanila opcionalmente substituída.

5 14. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que:
 V^1 é $-N(R^8)-$;

Anel D é selecionado a partir do grupo consistindo em:



cada R^P independentemente é halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$,
ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$, ou é um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmen-
10 te substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$;

cada R^{8p} independentemente é flúor, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$,
ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$, ou é um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmen-
te substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$; ou dois
 R^{8p} no mesmo átomo de carbono juntos formam $=O$ ou $=C(R^{5x})_2$; contanto
15 que quando dois R^{8p} forem ligados ao mesmo átomo de carbono, um seja
selecionado a partir do grupo consistindo em flúor, $-CO_2R^{5x}$,
 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente
substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$; e também
contanto que R^{8p} seja diferente de $-OR^{5x}$ ou $-N(R^{4x})(R^{4i})$ quando localizado
20 em uma posição adjacente a um átomo de oxigênio do anel;

s é 0, 1, 2, 3, ou 4; e

t é 0, 1, ou 2.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que:

R^9 é $-N(R^8)(R^9)$;

25 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 de C_{1-6} alquilenos substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b}
independentemente selecionados;

T^4 é uma cadeia de C_{2-6} alquilenos substituída com 0-2 R^{3a} ou R^{3b}

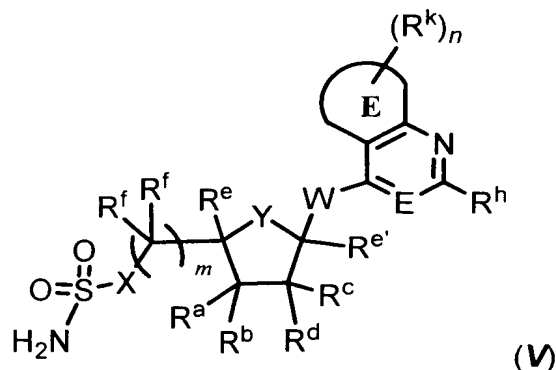
independentemente selecionados;

R^{9a} é $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2-N(R^4)_2$, $-C(R^5)=N-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)-C(O)R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, ou $-C(=NR^4)-OR^5$; e

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

16. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que R^9 é hidrogênio ou um C_{1-6} alifático ou C_{1-6} fluoroalifático opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por fórmula (V):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

15 Anel **E** é um anel de arila, heteroarila, cicloalifático ou heterocíclico de 5- ou 6-membros;

E é $-N=$ ou $-C(R^h)=$;

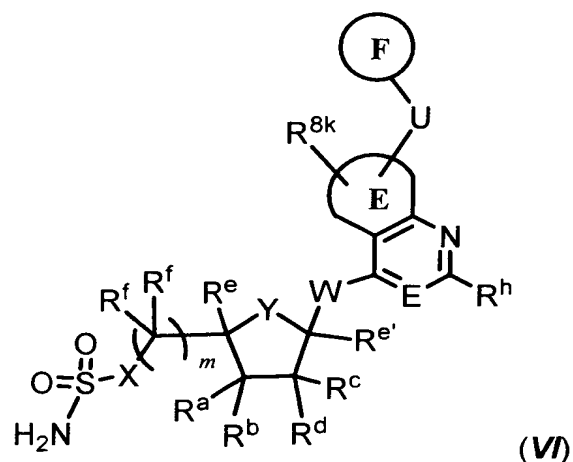
cada R^h independentemente é hidrogênio, halo, $-CN$ -, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^6$, ou um grupo alifático de C_{1-4} opcionalmente substituído;

20 cada R^k independentemente é hidrogênio, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OCO_2R^6$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$,
 25 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-C(=NR^4)-OR^5$,

-N(R⁴)-N(R⁴)₂, -N(R⁴)-OR⁵, -C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵, -C(R⁶)=N-OR⁵, ou um alifático, arila, heteroarila, ou heterociclila opcionalmente substituído; e

n é 0, 1, 2, ou 3.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado
5 por fórmula (**VI**):



ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que:

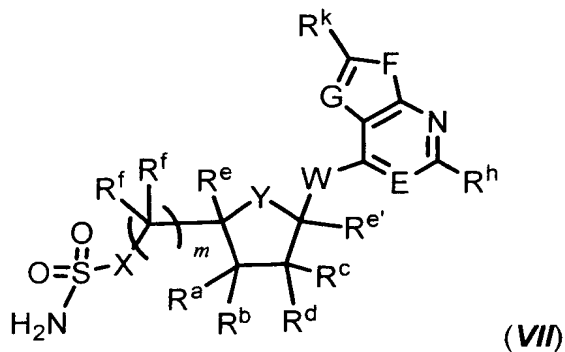
U é uma ligação covalente, C₁₋₃ alquilenos, -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)₂-;

R^{8k} é halo, C₁₋₄ alifático, ou C₁₋₄ fluoroalifático; e

10 Anel **F** é um sistema de anel mono, bi, ou tricíclico opcionalmente substituído.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 0, em que o Anel F é uma fenila, naftila, tetraidronaftila, ou diidrobenzofuranila opcionalmente substituída.

15 20. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado
por fórmula (VII):



ou um sal farmacologicamente aceitável deste, em que:

E é $-N=$ ou $-C(R^h)=$;

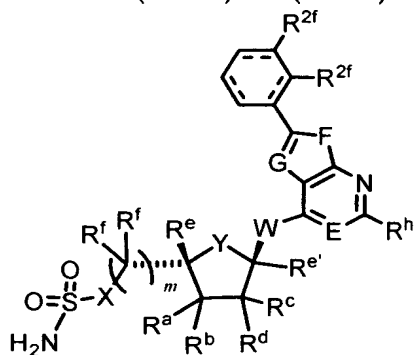
F é $-N(R^{9k})-$, $-O-$, ou $-S-$; e

G é $=N-$ ou $=C(R^k)-$; e

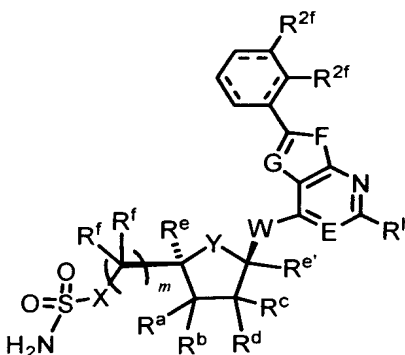
R^{9k} é hidrogênio, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$,

5 $-SO_2N(R^4)_2$, ou um C_{1-4} alifático opcionalmente substituído com R^3 ou R^7 .

21. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por fórmula (VII-C) ou (VII-D):



(VII-C)



(VII-D)

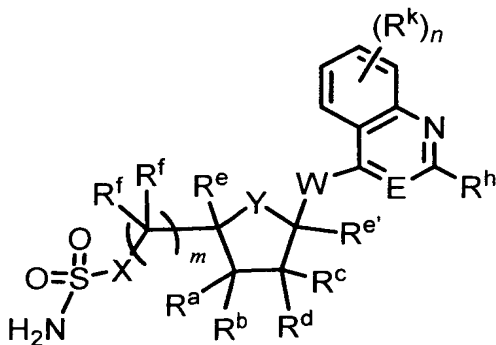
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que:

linhas tracejadas indicam ligações simples ou duplas;

10 cada R^{2f} independentemente é hidrogênio, halo, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, ou um C_{1-4} alifático ou C_{1-4} fluoroalifático opcionalmente substituído com $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4i})$, $-CO_2R^{5x}$, ou $-C(O)N(R^{4x})(R^{4i})$; ou ambos R^{2f} , empregados junto com os átomos de carbono de anel interferentes, formam um anel cicloalifático, de arila, heteroarila, ou heterocíclico fundido de 5- ou

15 6-membros opcionalmente substituído.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado por fórmula (VIII):

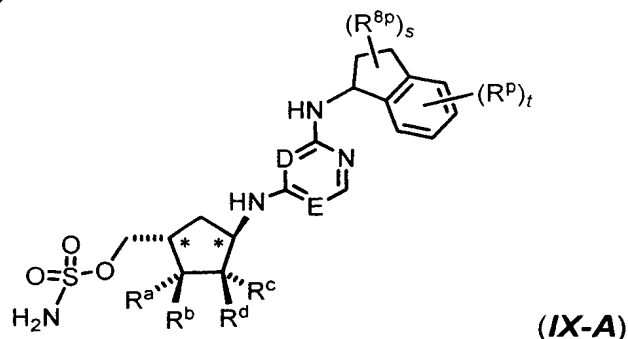


(VIII)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 0, caracterizado

por fórmula (IX-A):



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em que as configurações estereoquímicas nas posições com asterísco indicam configuração absoluta.

24. Composição farmacêutica, compreendendo um composto de acordo co, a reivindicação 0 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 0, formulada para administração a um paciente humano.

26. Método de diminuir uma atividade de enzima E1 em uma amostra, compreendendo contatar a amostra com um composto de acordo com a reivindicação 0.

27. Método, de acordo com a reivindicação 0, em que a enzima E1 é selecionada a partir do grupo consistindo em NAE, UAE, e SAE.

28. Método, de acordo com a reivindicação 0, em que a enzima E1 é NAE.

29. Método para tratar câncer em um paciente em necessidade des te, compreendendo administrar ao paciente um composto de acordo com a reivindicação 0.

30. Método, de acordo com a reivindicação 0, em que o câncer é câncer de pulmão, câncer colorretal, câncer ovariano, ou um câncer hematológico.

31. Método para tratar um distúrbio de resposta imune ou distúrbio de proliferação celular vascular em um paciente em necessidade deste, compreendendo administrar ao paciente um composto de acordo com a reivindicação 0.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE HETEROARILA ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ENZIMAS DE ATIVAÇÃO E1".**

5 A presente invenção refere-se a compostos que inibem enzimas de ativação E1, composições farmacêuticas que compreendem os compostos, e métodos de utilizar os compostos. Os compostos são úteis para tratar distúrbios, particularmente distúrbio de proliferação celular, incluindo cânceres, distúrbios inflamatórios e neurodegenerativos; e inflamação associada com infecção e caquexia.